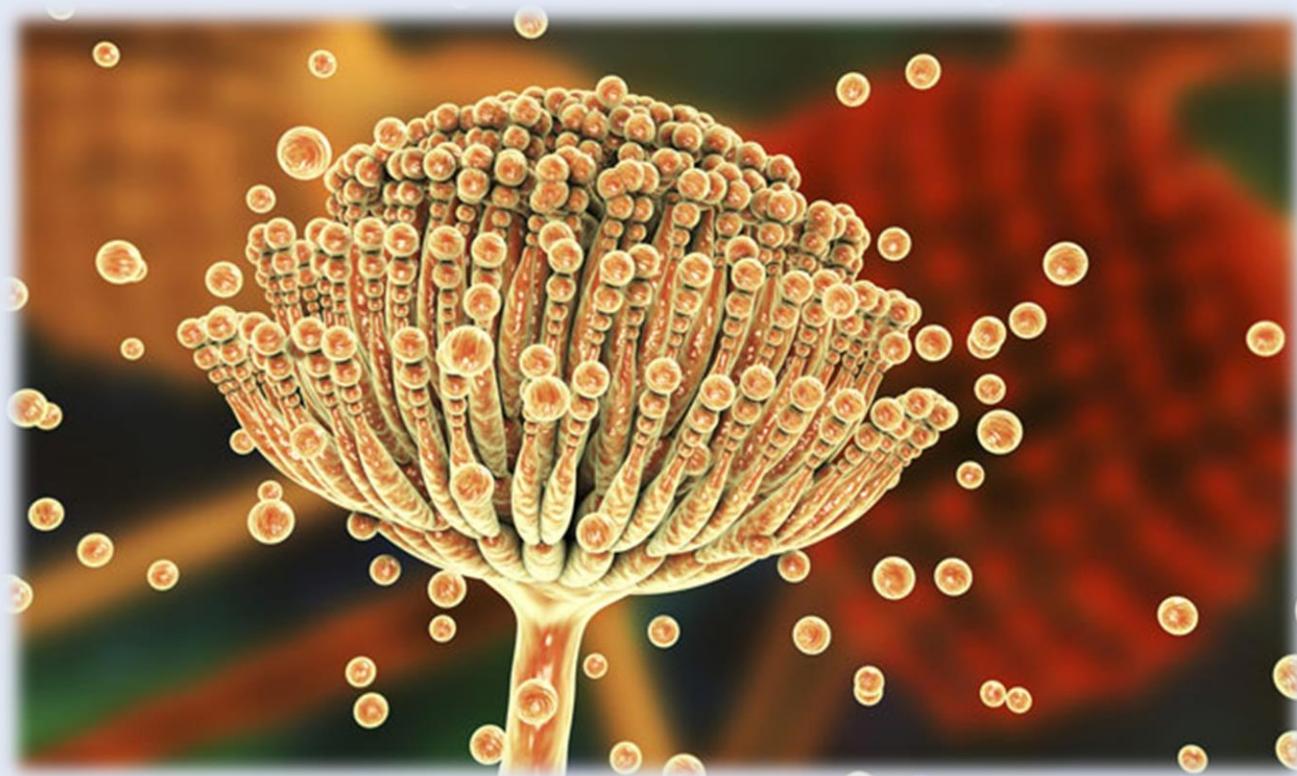


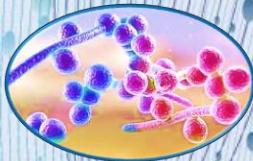
Anti-fungal, parasitic & viral agents

Presented by:
Dr K. Bahrampour; PhD
Department of Pharmacology

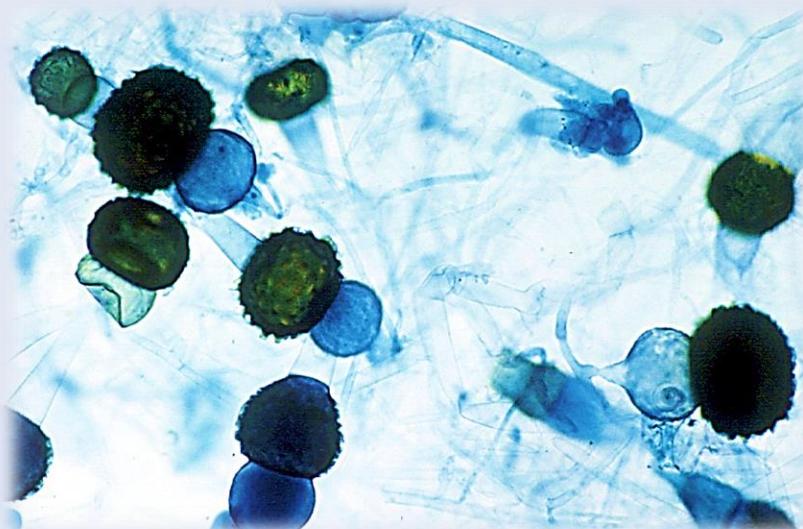


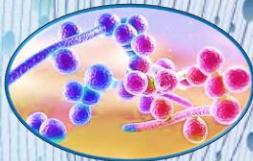
Antifungal Agents





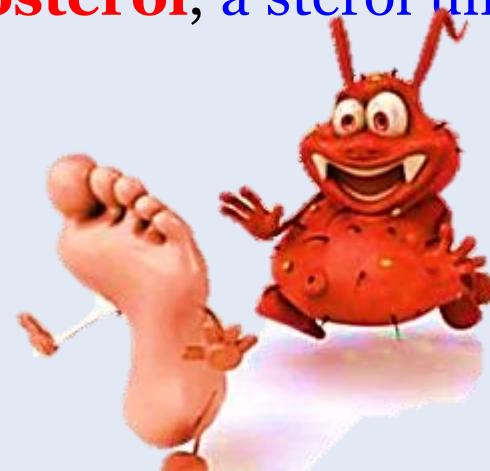
- ❑ Fungal infections are difficult to treat, particularly in the **immunocompromised** or **neutropenic patient**. Most fungi are resistant to conventional antimicrobial agents, and relatively **few drugs** are available for the treatment of systemic fungal diseases.





□ **Amphotericin B, the azoles** (fluconazole, itraconazole, ketoconazole, voriconazole, posaconazole and isavuconazole) and **the echinocandins** are the **primary drugs** used in **systemic infections**.

□ They are **selectively toxic** to **fungi**: interaction with or inhibition of the synthesis of **ergosterol**, a sterol unique to fungal cell membranes.





Drugs acting on fungi

Alter cell membrane permeability

Block beta-glucan synthesis

Block nucleic acid synthesis

Disrupt microtubule functions

Azoles

Polyenes

Terbinafine

Echinocandins

Flucytosine

Griseofulvin

Source: A.J. Trevor, B.G. Katzung, M. Kruidering-Hall: Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 11th Ed. www.accesspharmacy.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Drugs for systemic fungal infections

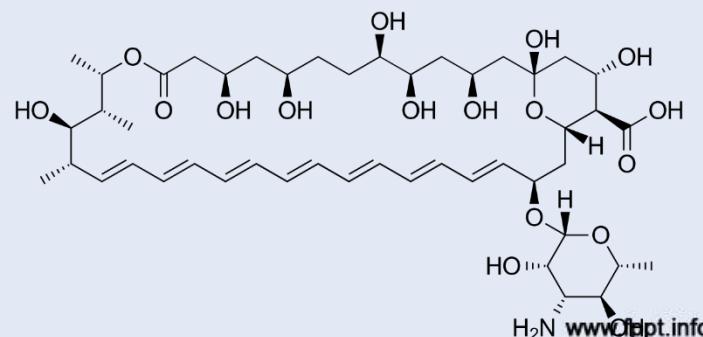
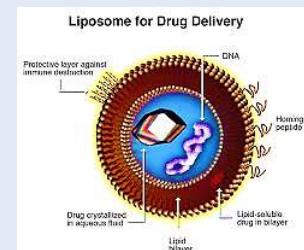




A. Amphotericin B (Fungizone)

□ Classification and pharmacokinetics

- ❖ A **polyene antibiotic** related to nystatin.
- ❖ Poor absorption from the **GI tract**; usually administered **IV** as a **non-lipid colloidal suspension**, as a **lipid complex**, or in a **liposomal formulation**.
- ❖ **Wide distribution to all tissues** **except CNS**.
- ❖ **Elimination:** mainly via **slow hepatic metabolism**; the half-life: approximately **2 wk**.
- ❖ Amphotericin B is **not dialyzable**

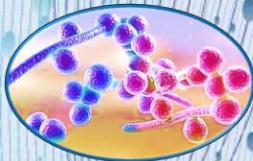


اسامی تجاری موجود در ایران

Amphotericin B

| نام تجاری | تولید کننده | وارد کننده |
|--|---------------------------------------|------------------------|
| پودر تزریقی فونزیزون 50 میلی گرم | BRISTOL MYERS SQUIBB [فرانسه] | جهان بهبود |
| پودر قابل تزریق آمفوتك 50 میلی گرم | THREE RIVERS PHARMACEUTICALS [امریکا] | شفایاب گستر |
| پودر قابل تزریق فوتیریسین 50 میلی گرم | CIPLA [هند] | داروسازی کیمیا آرا هرم |
| پودر قابل تزریق آمبی سوم 50 میلی گرم | GILEAD SCIENCES [بریتانیا] | شفایاب گستر |
| پودر قابل تزریق آمفوتریسین بی جابر 50 میلی گرم | داروسازی جابرین حیان [ایران] | |
| ژل موضعی سینا آمفوپلیش 0.4% | اکسیر نانو سینا [ایران] | |





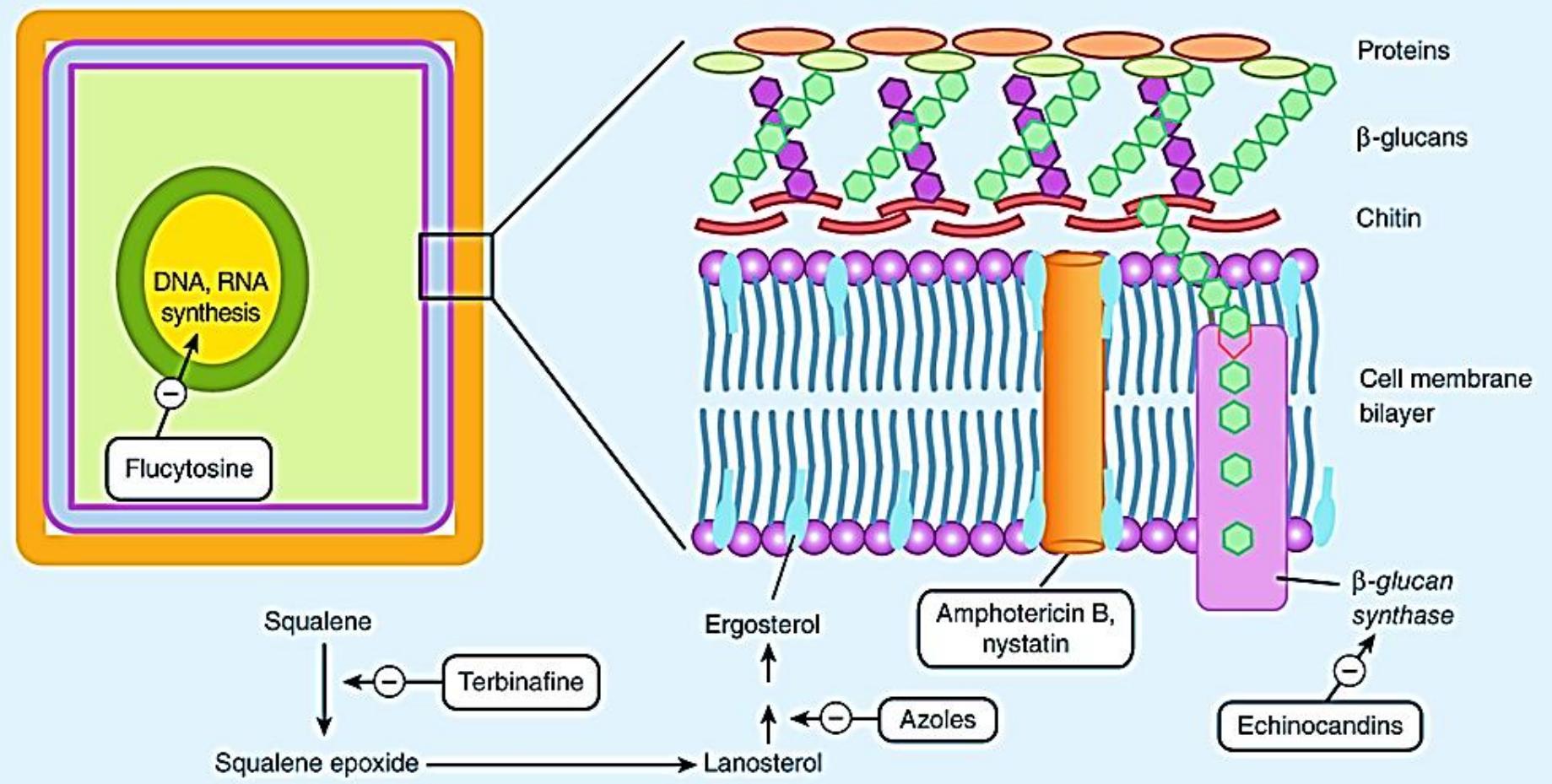
Mechanism of action

AW

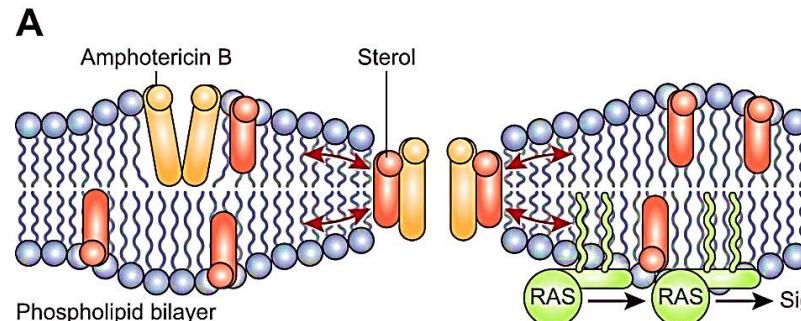
- ❖ The fungicidal action of **amphotericin B**: Affect the **permeability** and **transport properties** of fungal membranes.
- ❖ Polyenes are molecules with **both hydrophilic and lipophilic characteristics (amphipathic)**
- ❖ **Binding to ergosterol**, a sterol specific to fungal cell membranes; causing the **formation of artificial pores**
 - **Resistance**: though **uncommon**, but it **can occur**

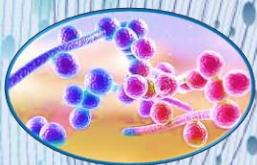
Fungal cell

Fungal cell membrane and cell wall



Source: Bertram G. Katzung:
Basic & Clinical Pharmacology, Fourteenth Edition
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.





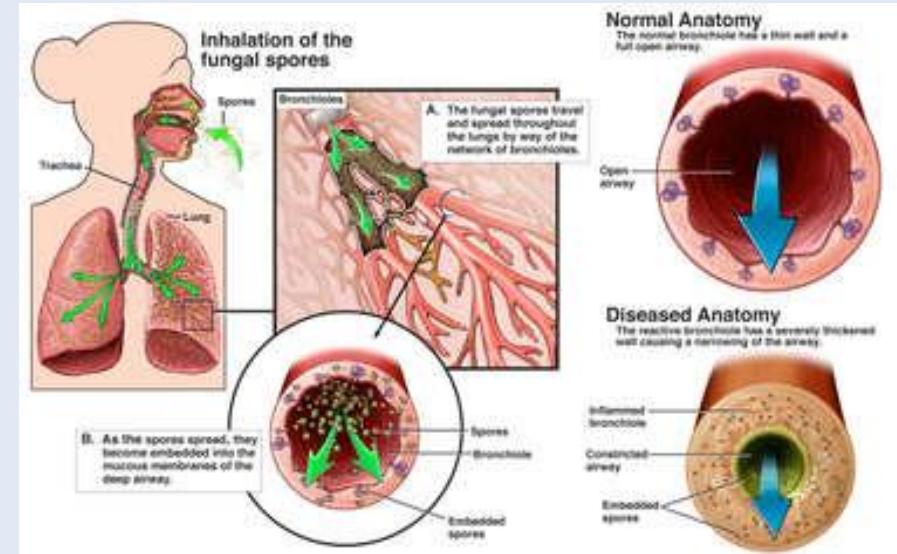
Clinical uses

AW

- ❖ Amphotericin B: one of the **most important drugs** for the **systemic mycoses**

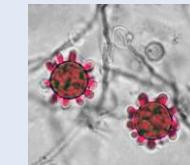
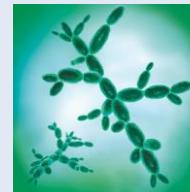
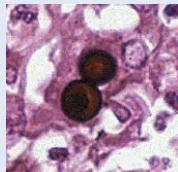
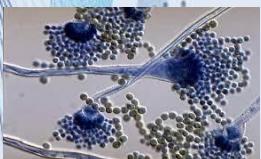


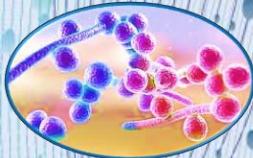
- ❖ **Often** used for initial induction regimens **before** follow-up treatment with an azole



- ❖ **Wide**st antifungal spectrum; the drug of **choice**, or **codrug of choice**, for most systemic infections caused by:

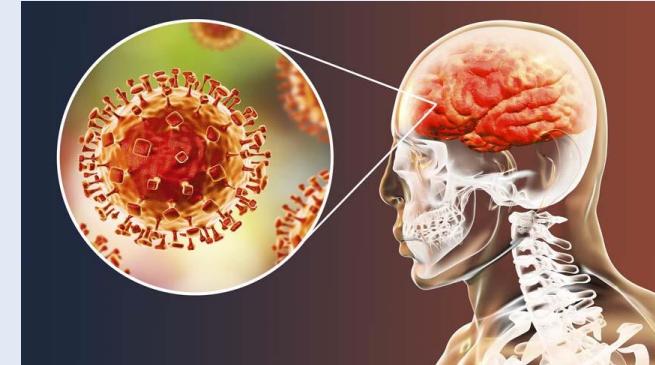
- Aspergillus, Blastomyces, Candida albicans, Cryptococcus, Histoplasma, and Mucor**





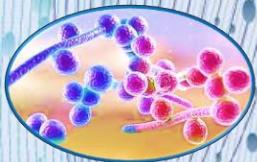
❖ Amphotericin B:

- Usually **slow IV infusion**
- **BUT in fungal meningitis:**



- ✓ (though **dangerous**) **intrathecal administration**
- **Local administration**; minimal toxicity; **mycotic corneal ulcers** and **keratitis**





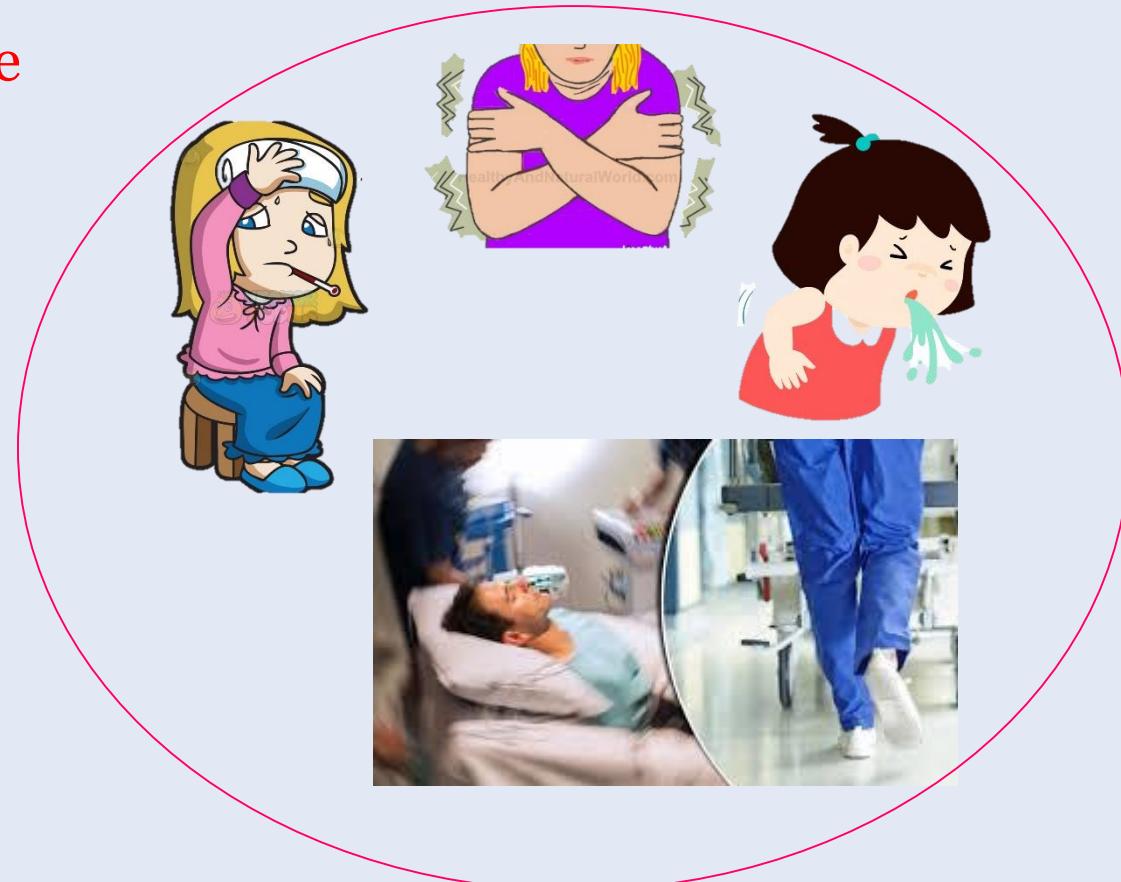
Toxicity

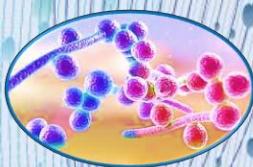
A_W

❖ A. Infusion related:

- Common: **fever, chills, muscle spasms, vomiting, and a shock-like fall in blood pressure**

- Attenuated by:
 - ✓ A slow infusion rate
 - ✓ Premedication with
 - Antihistamines
 - Antipyretics
 - Meperidine
 - Glucocorticoids





A

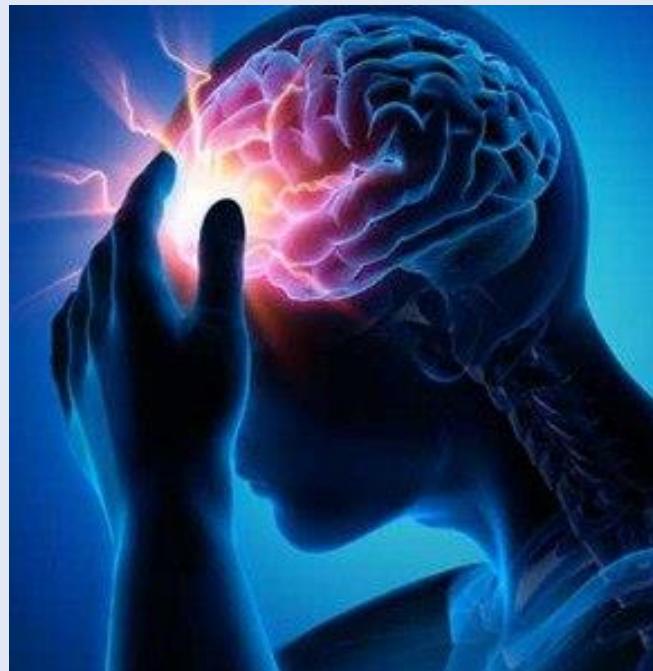
❖ B. Dose limiting:

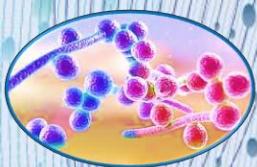
- Decreases the **glomerular filtration** rate and causes **renal tubular acidosis** with **magnesium and potassium wasting**; Anemia:  in the renal formation of EPO
- Dose reduction (with lowered toxicity) is possible **in some infections** when **amphotericin B** is used **with flucytosine**
- **Liposomal formulations** of amphotericin B: **Reduction in nephrotoxic effects**; possibly because of **decreased binding** of the drug to renal cells



❖ **c. Neurotoxicity**

- Intrathecal administration of amphotericin B may cause **seizures and neurologic damage**





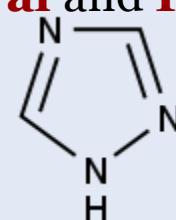
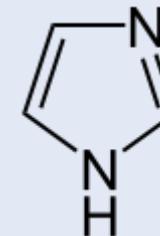
B. Azole Antifungal Agents

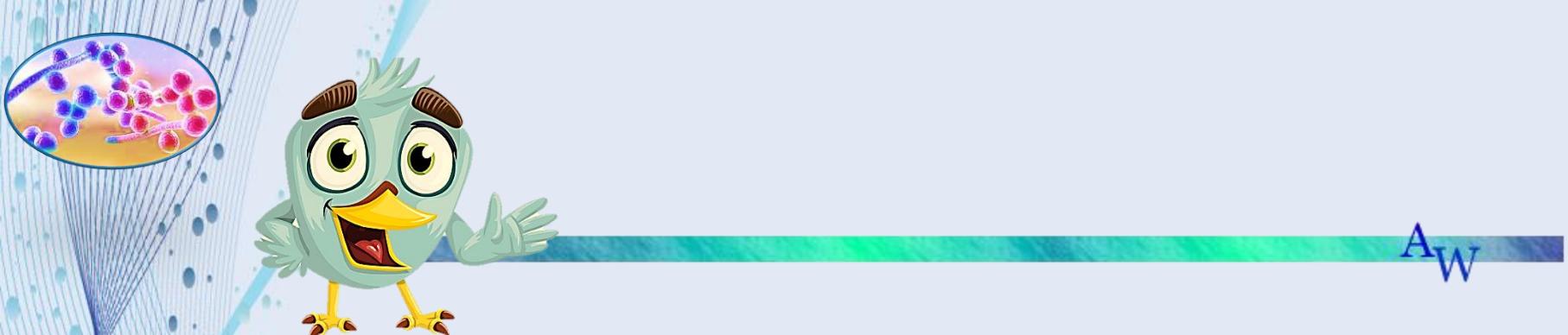


□ Classification and pharmacokinetics

➤ The azoles (for systemic mycoses):

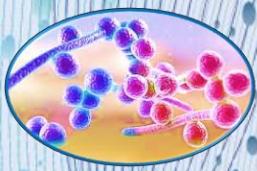
- ✓ **Ketoconazole (Nizoral)** (an imidazole) and the **triazoles** **fluconazole**, **itraconazole**, **voriconazole**, **posaconazole** and **isavuconazole**
- ✓ **Oral bioavailability** is variable (normal gastric acidity is required): Fluconazole, voriconazole, posaconazole and isavuconazole are more reliably absorbed via the oral route **than** the other azoles
- ✓ **Most triazoles** are available in both **oral** and **IV** formulations





A_W

- **Distribution:** Most body tissues; **BUT** with the **exception** of **fluconazole**, drug levels achieved **in the CNS** are very low
- **Liver metabolism** is responsible for the **elimination** of **ketoconazole, itraconazole, posaconazole and voriconazole**
- **Fluconazole** is eliminated by the **kidneys**, largely in **unchanged form**

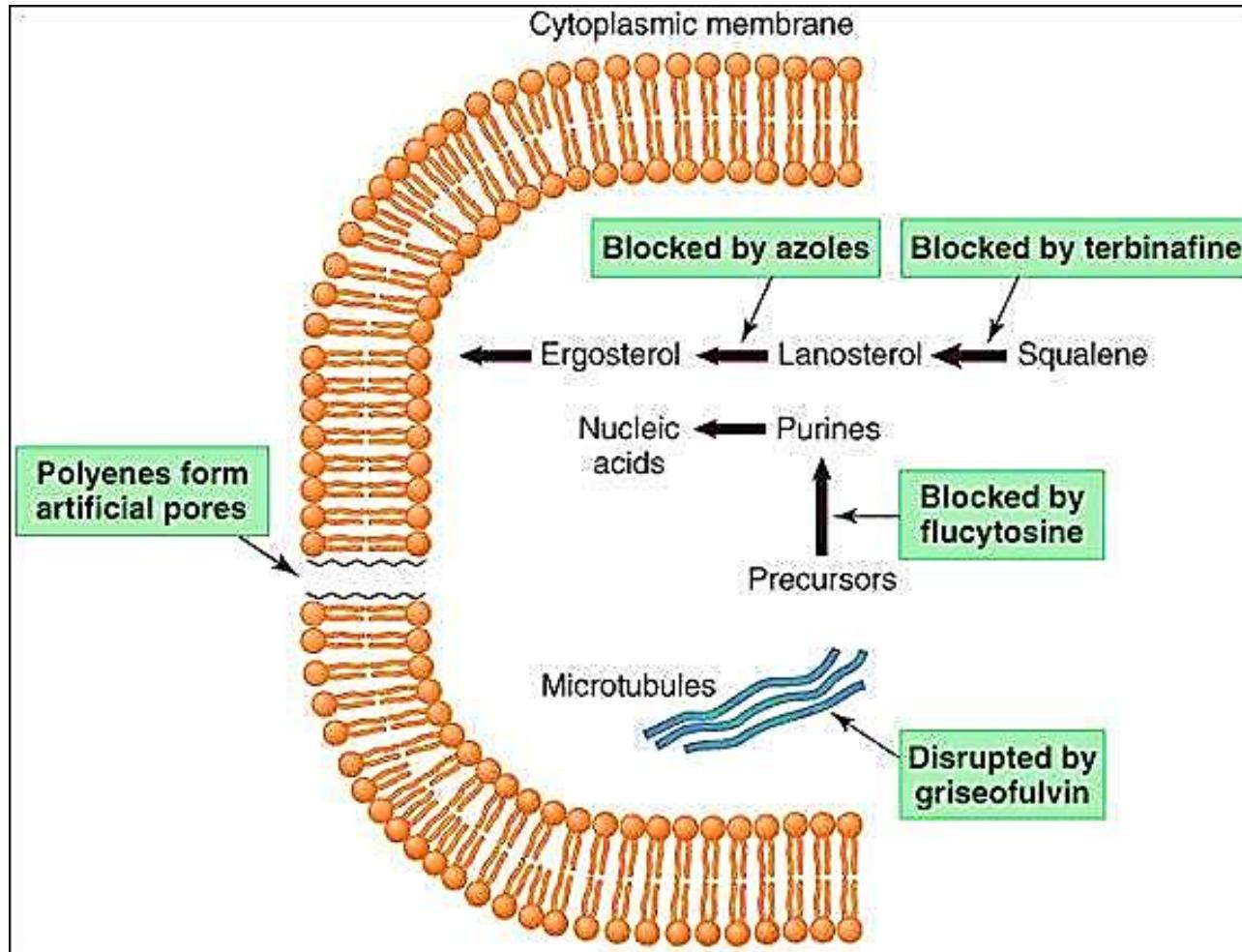


Mechanism of action

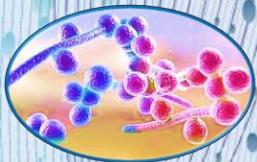
A_W

- The azoles interfere with fungal cell **membrane permeability**:
- ✓ **Inhibition** of the synthesis of ergosterol
- ❖ Act at the step of **14 α -demethylation** of lanosterol, which is **catalyzed** by **a fungal cytochrome P450 isozyme**
- ❖ With increasing use of azole antifungals, **especially for long-term prophylaxis** in **immunocompromised** and **neutropenic patients**, **resistance is occurring**





Targets of antifungal drugs. Except for flucytosine (and possibly griseofulvin, not shown), all available antifungal drugs target the fungal cell membrane or cell wall.
 (Reproduced, with permission, from Katzung BG, editor: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th ed. McGraw-Hill, 2009: Fig. 48-1.)



Ketoconazole (Nizoral)

AW

- A narrow antifungal spectrum & causes more adverse effects than other azoles:
- ✓ **NOW** is rarely used for **systemic mycoses**
- ✓ **However**, ketoconazole continues to be used for **chronic mucocutaneous candidiasis** and is also effective against **dermatophytes**
- ✓ The drug is **not available** in parenteral form



SFS

Ketoconazole



اسامی تجاری موجود در ایران

| نام تجاری | تولید کننده |
|---|--------------------------------|
| قرص کتوکونازول روزدارو 200 میلی گرم | داروسازی روز دارو [ایران] |
| قرص کتوکونازول-سها 200 میلی گرم | داروسازی سها [ایران] |
| لوسیون کتوکونازول دی.پی 2% | دارو پخش - کارخانه [ایران] |
| کرم کتوکونازول دی پی 2 30 گرم | دارو پخش - کارخانه [ایران] |
| کرم کتوکونازول-بهوزان 2% | داروسازی بهوزان [ایران] |
| کرم موضعی کتوکونازول-مدیفارم 2% | داروسازی کیش مدیفارم [ایران] |
| کرم کتوکونازول-ناژو 2% | داروسازی ایران ناژو [ایران] |
| شامپو کتوکونازول بهسا 100 میلی لیتر | داروسازی بهسا [ایران] |
| شامپو کتوکونازول اس اچ دی 2 100 میلی لیتر | داروسازی شهر دارو [ایران] |
| شامپو کتوکونازول-بهوزان 100 2 میلی لیتر | داروسازی بهوزان [ایران] |
| شامپو کتوکونازول-ناژو 100 2 میلی لیتر | داروسازی ایران ناژو [ایران] |
| شامپو ساپو-کتوکونازول 2% | داروسازی ساپونین ایران [ایران] |
| شامپو موضعی کتوکونازول-ایروکس 2 100 میلی لیتر | داروسازی ایران آوند فر [ایران] |



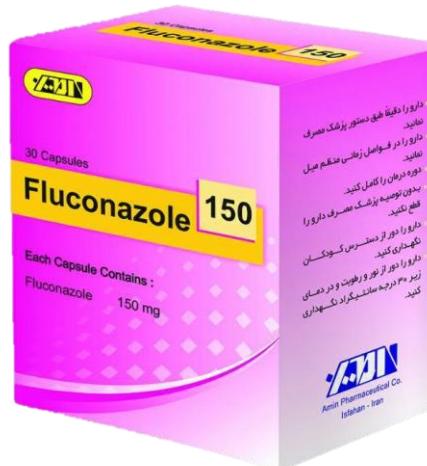
Fluconazole (Diflucan)

AW

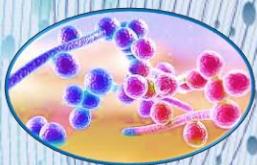
- A drug of **choice** in **esophageal** and **oropharyngeal Candidiasis** (cap, tablet, IV)
- A **single oral dose (150mg)** usually **eradicates acute vaginal Candidiasis**
- **Fluconazole:** The drug of **choice** for treatment and secondary prophylaxis against **Cryptococcal meningitis**
- An **alternative** drug of choice
(with amphotericin B) in treatment of active disease due to **Cryptococcus neoformans**



Fluconazole



| | |
|-----------------------------|---|
| داروسازی پارس دارو [ایران] | کپسول فلوکونازول پارس دارو 50 میلی گرم |
| داروسازی زهراوی [ایران] | کپسول فلوکونازول زهراوی 50 میلی گرم |
| داروسازی آوه سینا [ایران] | قرص فلوکونازول اوه سینا 200 میلی گرم |
| داروسازی امین [ایران] | کپسول فلوکونازول امین 200 میلی گرم |
| داروسازی زهراوی [ایران] | کپسول فلوکونازول زهراوی 100 میلی گرم |
| داروسازی روز دارو [ایران] | کپسول فلوکونازول روز دارو 100 میلی گرم |
| داروسازی پارس دارو [ایران] | کپسول فلوکونازول پارس دارو 100 میلی گرم |
| داروسازی لقمان [ایران] | کپسول فلوکونازول لقمان 200 میلی گرم |
| داروسازی آوه سینا [ایران] | قرص فلوکونازول اوه سینا 150 میلی گرم |
| داروسازی امین [ایران] | کپسول فلوکونازول امین 150 میلی گرم |
| داروسازی پارس دارو [ایران] | کپسول فلوکونازول پارس دارو 150 میلی گرم |
| داروسازی زهراوی [ایران] | کپسول فلوکونازول زهراوی 150 میلی گرم |
| داروسازی آوه سینا [ایران] | قرص فلوکونازول اوه سینا 100 میلی گرم |
| داروسازی امین [ایران] | کپسول فلوکونازول امین 100 میلی گرم |
| داروسازی تهران شیمی [ایران] | ویال فلوکونازول تهران شیمی 400 میلی گرم/200 میلی لیتر |



Itraconazole

AW

- **Currently:** the drug of **choice** for **systemic infections** caused by **Blastomyces** and **Sporothrix** and for **subcutaneous chromoblastomycosis**;



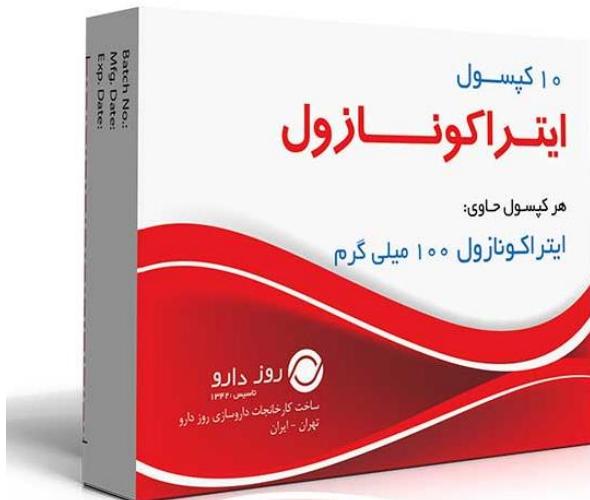
- An **alternative** agent against infections caused by **Aspergillus**, **Cryptococcus**, and **Histoplasma**
- In **esophageal candidiasis**, the drug is active against **some strains** resistant to **fluconazole**
- Used **extensively** in the treatment of **dermatophytes**, especially **onychomycosis**

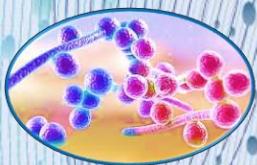


Itraconazole

اسامی تجاری موجود در ایران

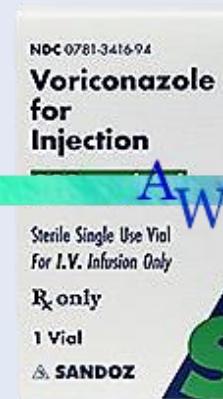
| نام تجاری | تولید کننده |
|---|---------------------------------|
| کپسول اپتراکونازول روزدارو 100 میلی گرم | داروسازی روز دارو [ایران] |
| کپسول اپترانکس 100 میلی گرم | داروسازی تهران دارو [ایران] |
| کپسول مایکومیس 100 میلی گرم | داروسازی کیش مدیفارم [ایران] |
| کپسول اپتراکونازول البرز 100 میلی گرم | داروسازی البرز دارو [ایران] |
| قرص اپتراکونازول مفید 100 میلی گرم | دارو سازی طب مفید نیکان [ایران] |
| کپسول اپترازین 100 میلی گرم | بهشاد دارو [ایران] |



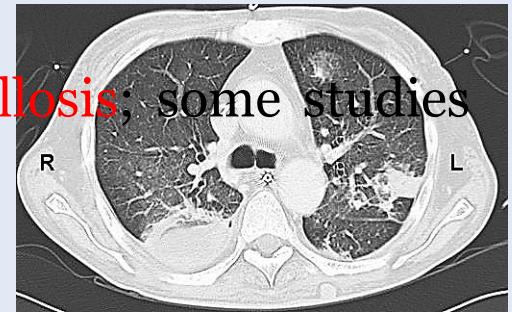


Voriconazole

- Wider spectrum of fungal activity than **itraconazole**



- It is a **codrug of choice** against **invasive aspergillosis**; some studies report greater **efficacy** than **amphotericin B**



- An **alternative** drug in **candidemia** with activity against some fluconazole-resistant organisms



- In **AIDS patients**: The treatment of **candidal esophagitis** and **stomatitis**



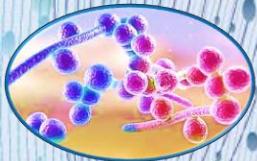
Voriconazole



اسامی تجاری موجود در ایران

| نام تجاری | تولید کننده | وارد کننده |
|-------------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| قرص وی فند 50 میلی گرم | PFIZER [بریتانیا] | بهستان دارو |
| پودر قابل تزریق وی فند 200 میلی گرم | PFIZER [بریتانیا] | بهستان دارو |
| قرص روکشدار وریکوفند 200 میلی گرم | Polpharma [لهستان] | بازرگانی تدبیرکالای جم |
| قرص وریکونازول امین 200 میلی گرم | داروسازی امین [ایران] | |
| قرص وکوزیکس ای اچ 200 میلی گرم | داروسازی ایران هورمون [ایران] | |
| ویال وینازول 200 میلی گرم | داروسازی تهران شیمی [ایران] | |
| قرص ونافند 50 میلی گرم | داروسازی تهران دارو [ایران] | |
| قرص ونافند 200 میلی گرم | داروسازی تهران دارو [ایران] | |
| قرص وریکونازول نورمون 200 میلی گرم | NORMON [اسپانیا] | تچرا دارو |





Posaconazole

AW

- The **broadest-spectrum triazole**; **activity** against **most** species of **Candida** and **Aspergillus**
- Used for ****prophylaxis of fungal infections** during **cancer chemotherapy** and in ****salvage therapy** in **invasive aspergillosis**

□ Isavuconazole

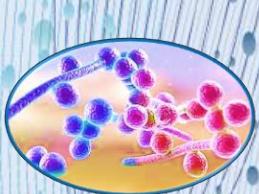
- ✓ A **triazole** with an antifungal spectrum **similar to posaconazole**
- ✓ Preliminary evidence suggests it is **better tolerated than posaconazole**

Posaconazole

اسامی تجاری موجود در ایران

| وارد کننده | تولید کننده | نام تجاری |
|---------------------------|--------------------------------|--|
| شرکتهای فوریتی-تک نسخه ای | MSD [فرانسه] | سوسپانسیون خوراکی نوکسافیل 40 میلی گرم/میلی لیتر 105 میلی لیتر |
| بهستان دارو | MERCK SHARP & DOHME [بریتانیا] | قرص نوکسافیل 100 میلی گرم |





Toxicity



- **Azoles:** Vomiting, Diarrhea, Rash; sometimes hepatotoxicity, (especially in patients with preexisting liver dysfunction)
- **Ketoconazole** is a notorious inhibitor of hepatic cytochrome P450 isozymes: Increase in plasma levels of many other drugs: cyclosporine, oral hypoglycemics, phenytoin, and warfarin
- **Inhibition of cytochrome P450 isoforms** by ketoconazole interferes with the synthesis of adrenal and gonadal steroids and may lead to gynecomastia, menstrual irregularities, and infertility



A_W

- The other azoles: More **selective inhibitors** of fungal cytochrome P450 **SO less** likely than ketoconazole to cause **endocrine dysfunction**
- **BUT** their inhibitory effects on **liver** drug-metabolizing **enzymes** have resulted in **drug interactions**
- **Voriconazole** causes **immediate but transient visual disturbances** including blurring of vision of unknown cause in more than **30% of patients**
- Based on **animal studies** **voriconazole** is a **class D** drug in terms of **pregnancy risk**



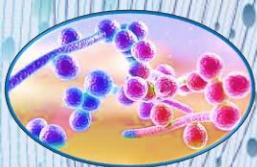


C. Echinocandins

□ Classification and pharmacokinetics



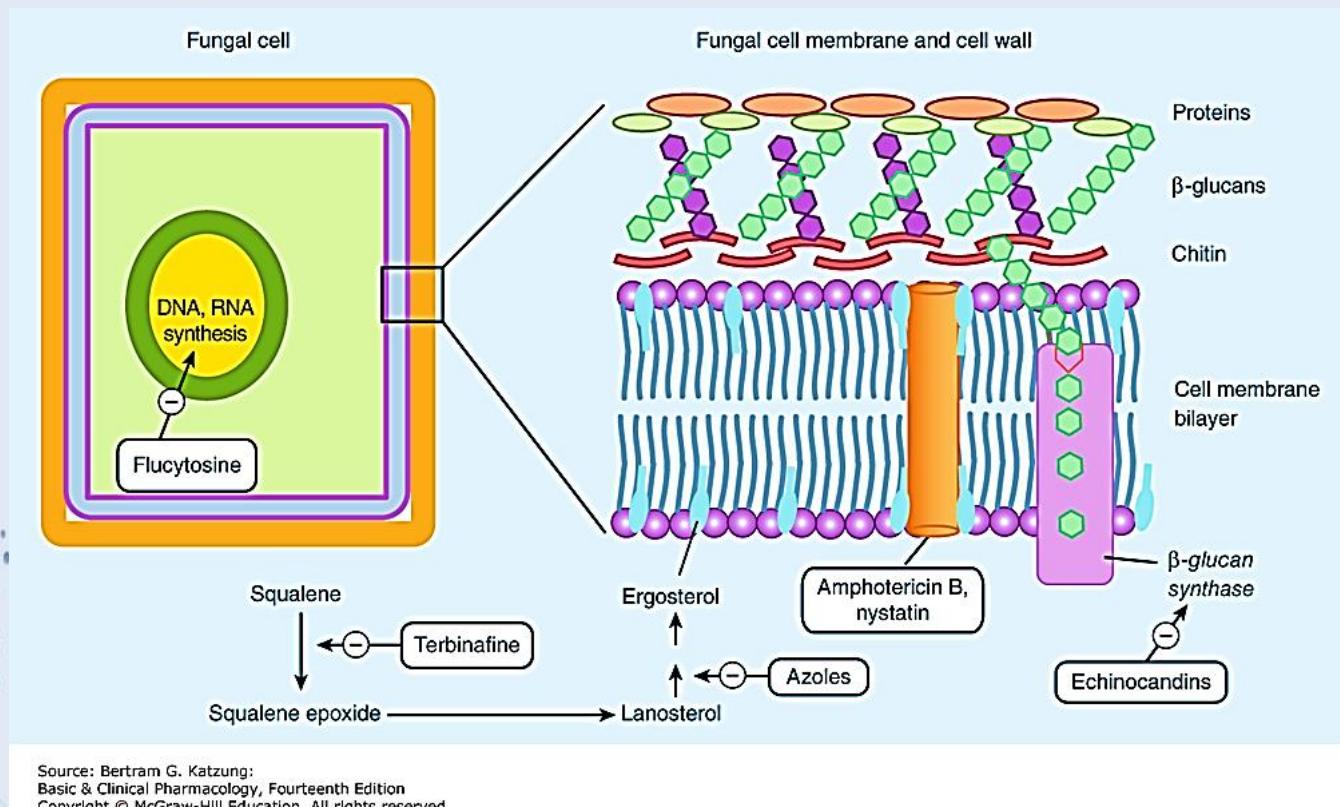
- **Caspofungin** (Cancidasis) the first of a novel class of antifungal agents
- **Other echinocandins:** **Anidulafungin** and **Micafungin**
- **IV (injectable powders)** ; Widely distribution to the tissues;
Elimination via hepatic metabolism
- **Caspofungin** has a half-life of 9–12 h. The half-life of micafungin is slightly longer (11-15 h), and that of **anidulafungin is 24–48 h**

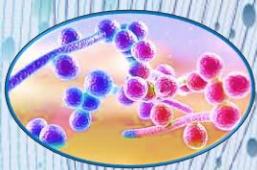


Mechanism of action

A_W

- The echinocandins have a **unique fungicidal action**, inhibiting the synthesis of $\beta(1-3)$ glucan, a **critical component** of fungal cell walls





Clinical uses

❖ **Caspofungin** is used for **disseminated and mucocutaneous Candida infections; Invasive aspergillosis** in patients who **fail to respond to amphotericin B**

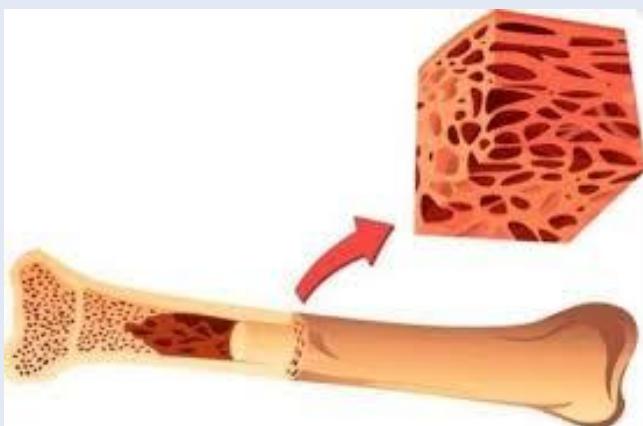


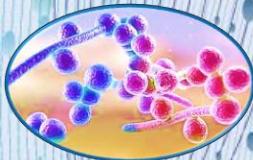
AW

❖ **Anidulafungin** is used for **esophageal and invasive candidiasis**

❖ **Micafungin** is used:

- ✓ Mucocutaneous candidiasis
- ✓ **Prophylaxis** of **Candida infections** in Bone marrow transplant patients





Toxicity



- ❖ **Infusion-related effects** of **Caspofungin** include headache, GI distress, fever, rash, and **flushing** (*histamine release*)
- ❖ **Micafungin** also causes ***histamine release*** and **elevates** blood levels of the **immunosuppressant** drugs **cyclosporine** (increase in BP & creatinine) and **sirolimus**
- ❖ **Combined** use of **echinocandins** with **cyclosporine** & **sirolimus** may **elevate** **liver transaminases**

Caspofungin

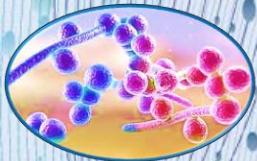
اسامی تجاری موجود در ایران

| نام تجاری | تولید کننده | وارد کننده |
|---------------------------------------|--------------------------------|------------|
| پودر آماده تزریق کانسیداس 50 میلی گرم | MERCK SHARP & DOHME [بریتانیا] | کوبل دارو |
| پودر آماده تزریق کانسیداس 70 میلی گرم | MERCK SHARP & DOHME [بریتانیا] | کوبل دارو |



Systemic drugs for superficial fungal infections





A. Griseofulvin (Gris-peg, Grifulvin V)

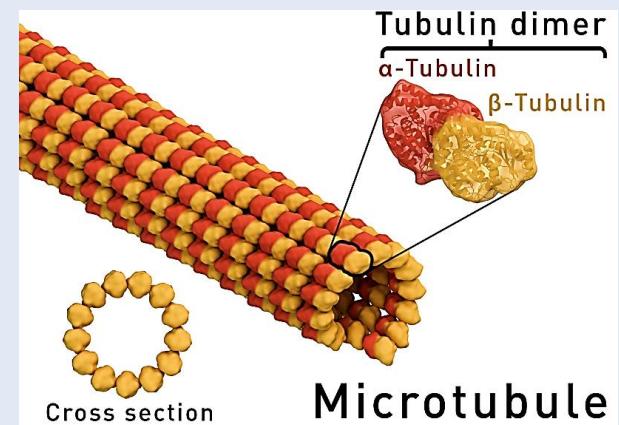
□ Pharmacokinetics

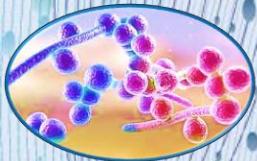
- Oral absorption (aided by high-fat foods)
- Ultra-micro-size formulations (more effectively absorbed)
- **Elimination: Biliary excretion**



□ Mechanism of action

- Interferes with **microtubule function** in dermatophytes





Clinical use & Toxic effects

A_W

- The **oral** formulation of the drug (not active topically): for **dermatophytoses** of the **skin** and **hair**, but has been **largely replaced** by **terbinafine** and the **azoles**

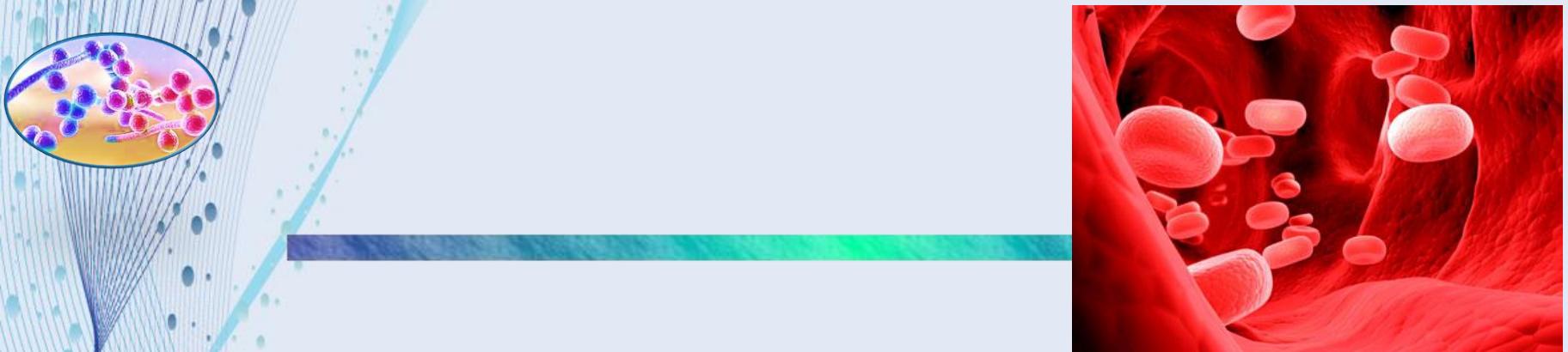


- **Adverse effects:** **headaches**, **mental confusion**, **GI irritation**, **photosensitivity**

- **Griseofulvin**

- ✓ In patients with **porphyria**





- **Griseofulvin decreases the bioavailability of warfarin, resulting in**  **decreased anticoagulant effect**
- **Causing Disulfiram-like reactions with ethanol**



Griseofulvin

اسامی تجاری موجود در ایران

| نام تجاری | تولید کننده |
|------------------------------------|------------------------------|
| قرص گریزوفولوین دی بی ۱۲۵ میلی گرم | دارو پخش - کارخانه [ایران] |



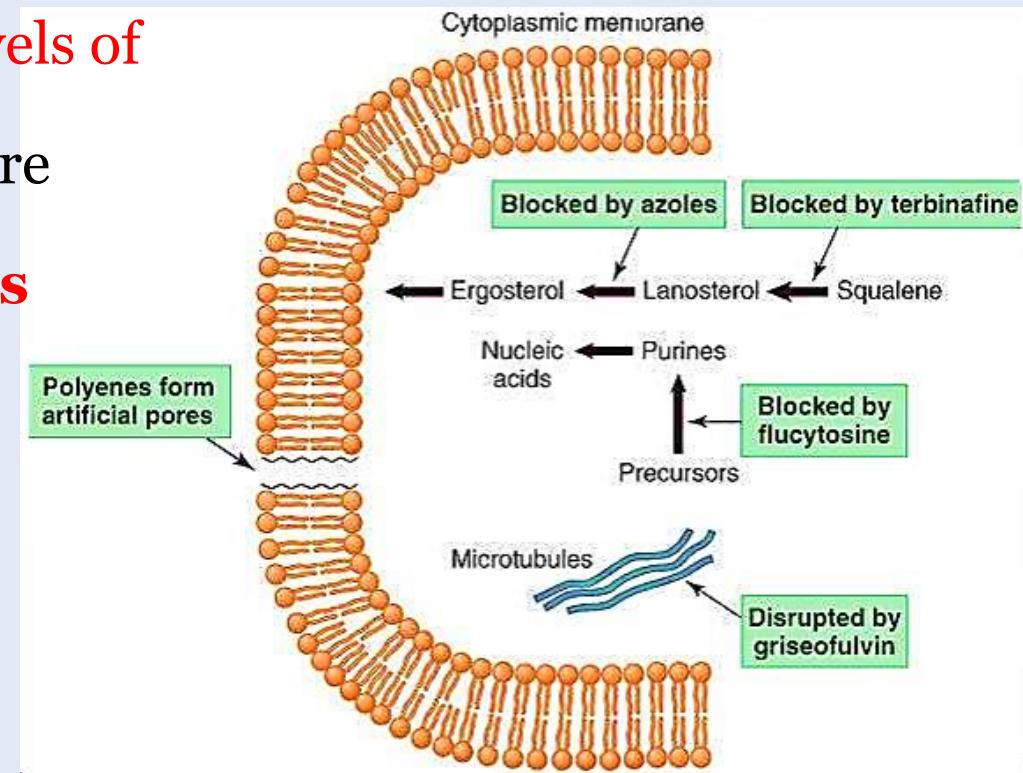


B. Terbinafine (Lamisil)

A_W

□ Mechanism of action

- Inhibition of **squalene epoxidase**:
accumulation of toxic levels of squalene, which can interfere with **ergosterol synthesis**



- Terbinafine is **fungicidal**



Clinical uses and toxicity



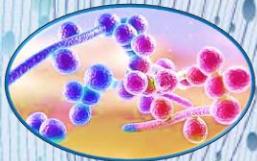
- **Terbinafine:** oral and topical forms
- **Much more effective** than Griseofulvin in **onychomycosis**
- **Adverse effects:** Gastrointestinal upsets, rash, headache, and taste disturbances

Terbinafine

اسامی تجاری موجود در ایران



| نام تجاری | وارد کننده | تولید کننده |
|--------------------------------------|-------------|-------------------------------|
| قرص تریبنافین پارس دارو 250 میلی گرم | | داروسازی پارس دارو [ایران] |
| محلول بهدوسیل 1% | | داروسازی دنیای بهداشت [ایران] |
| محلول تریبنافین-پاک دارو 1% | | داروسازی پاک دارو [ایران] |
| کرم بینافین 1% | | داروسازی تهران شیمی [ایران] |
| کرم تریبنافین-بهوزان 15 گرم | | داروسازی بهوزان [ایران] |
| قرص لامیزیل 250 میلی گرم | شفایاب گستر | NOVARTIS [سوئیس] |
| اسپری موضعی لامیزیل 15 میلی لیتر | شفایاب گستر | NOVARTIS [سوئیس] |
| اسپری موضعی لامیزیل 1 30 میلی لیتر | شفایاب گستر | NOVARTIS [سوئیس] |
| کرم موضعی لامیزیل 15 گرم | شفایاب گستر | NOVARTIS [سوئیس] |
| محلول موضعی لامیزیل وانس 1 4 گرم | شفایاب گستر | NOVARTIS [سوئیس] |
| قرص آپو تریبنافین 250 میلی گرم | ندای محیا | APOTEX [کانادا] |
| قرص بینافین 250 میلی گرم | | داروسازی تهران شیمی [ایران] |
| قرص تریبنافین جالینوس 250 میلی گرم | | داروسازی جالینوس [ایران] |



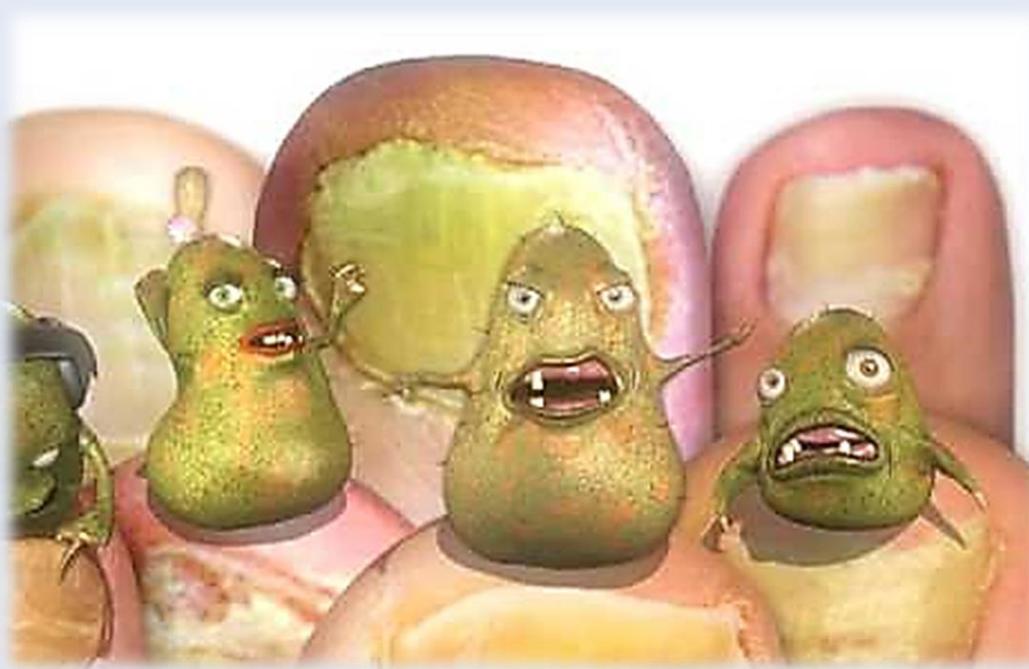
C. Azoles

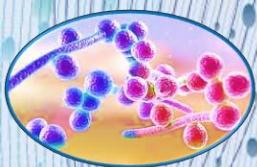
A_W

- The azoles (except voriconazole) against dermatophytoses (oral and topical forms)
- Pulse or intermittent dosing with **itraconazole** is as effective as continuous dosing in **onychomycoses** (the drug persists in the **nails** for **several months**); Typically, treatment for **1 wk** is followed by **3 wk** without drug
- Advantages of pulse dosing include **a lower incidence of adverse effects and major cost savings**



Topical drugs for superficial fungal infections





- A number of antifungal drugs are used **topically** for superficial infections caused by **C albicans** and **dermatophytes**
- **Nystatin** (Mycostatin) is a polyene antibiotic (**systemic: toxicity**) that disrupts fungal membranes by binding to ergosterol
- Nystatin is commonly used **topically** to suppress local **Candida** infections
- ✓ **Oral:** Eradicate GI fungi in patients with impaired defense mechanisms
- **Other topical** antifungal agents that are **widely** used include the **azole compounds**, **miconazole**, **clotrimazole**



Nystatin



اسامی تجاری موجود در ایران

| نام تجاری | تولید کننده |
|---|------------------------------------|
| قرص نیستات 500000 واحد | داروسازی جابرین حیان [ایران] |
| قرص نیستات 100000 واحد | داروسازی جابرین حیان [ایران] |
| قرص واژینال نیستاتین پارس دارو 100000 واحد | داروسازی پارس دارو [ایران] |
| سوسپانسیون نیستات 100000 واحد/ میلی لیتر | داروسازی جابرین حیان [ایران] |
| پماد نیستات 100000 واحد/گرم | داروسازی جابرین حیان [ایران] |
| سوسپانسیون نیستاتین-عماد 100000 واحد/میلی لیتر 12 میلی لیتر | داروسازی عmad درمان پارس [ایران] |

Clotrimazole



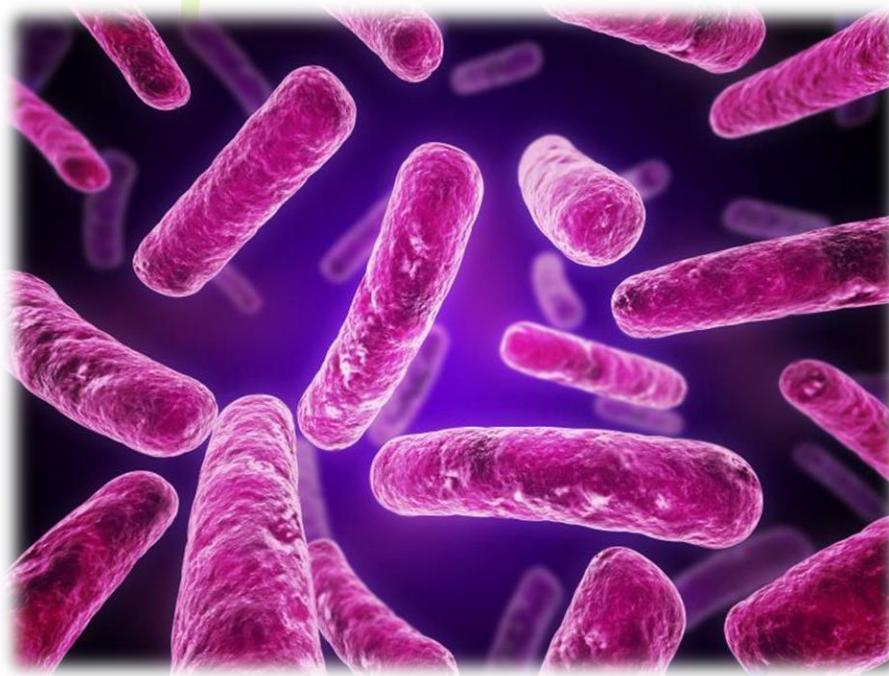
اسامی تجاری موجود در ایران

| نام تجاری | تولید کننده |
|---|----------------------------------|
| کرم موضعی کلوتریمازول-فارما 15 % گرم | داروسازی فارماشیمی [ایران] |
| کرم کلوتریمازول-ناژو 15 % 1 گرم | داروسازی ایران ناژو [ایران] |
| کرم موضعی کلوتریمازول-عماد 15 % 1 گرم | داروسازی عماد درمان پارس [ایران] |
| کرم موضعی کلوتریمازول-بهوزان 1 % | داروسازی بهوزان [ایران] |
| کرم کلوتریمازول-بهسا 15 % 1 گرم | داروسازی بهسا [ایران] |
| قرص واژینال کاناژول 500 میلی گرم | داروسازی پارس دارو [ایران] |
| کرم واژینال کلو-ژین 2 50 % گرم | داروسازی ایران ناژو [ایران] |
| کرم واژینال کلوتریمازول-بهوزان 2 50 % گرم | داروسازی بهوزان [ایران] |
| کرم واژینال کاناژول 2 20 % گرم | داروسازی پارس دارو [ایران] |
| کرم واژینال کلوتریمازول مدبیفارم 2 20 % گرم | داروسازی کیش مدبیفارم [ایران] |
| کرم واژینال کلوتریمازول رها 2 % | داروسازی رها [ایران] |
| کرم واژینال کلوتریمازول-بهسا 2 20 % گرم | داروسازی بهسا [ایران] |
| کرم واژینال کلوتریمازول-بهوزان 2 20 % گرم | داروسازی بهوزان [ایران] |

| | |
|--------------------------------|--|
| داروسازی بهسا [ایران] | لوسیون کلوتریمازول-بهسا 1% 20 میلی لیتر |
| داروسازی بهوزان [ایران] | محلول کلوتریمازول-بهوزان 1% |
| داروسازی کیش مدیفارم [ایران] | محلول موضعی کلوتریمازول-مدیفارم 1% |
| داروسازی ایران نازو [ایران] | محلول کلوتریمازول-نازو 1% 20 میلی لیتر |
| داروسازی سینا دارو [ایران] | کرم موضعی کاندیزول 1% |
| داروسازی تهران شیمی [ایران] | کرم موضعی کلومازول 1% 15 گرم |
| داروسازی کیش مدیفارم [ایران] | کرم موضعی کلوتریمازول مدیفارم 1% 15 گرم |
| داروسازی تهران دارو [ایران] | کرم موضعی کلوتریمازول تهران دارو 1% 15 گرم |
| داروسازی عبیدی [ایران] | کرم کلوتریمازول-عبیدی 1% 15 گرم |
| داروسازی ایران آوند فر [ایران] | محلول موضعی آفی تریمازول 1% |
| داروسازی ایران نازو [ایران] | قرص واژینال-نازو 100 میلی گرم |

| | |
|----------------------------------|--|
| داروسازی فارماشیمی [ایران] | کرم واژینال کلوتریمازول-فارما 20% گرم |
| داروسازی جابرین حیان [ایران] | قرص واژینال کلوتیزول 100 میلی گرم |
| داروسازی پارس دارو [ایران] | قرص واژینال کلوتریمازول پارس دارو 100 میلی گرم |
| داروسازی تهران شیمی [ایران] | قرص واژینال کلوتریمازول تی سی 100 میلی گرم |
| داروسازی ایران نازو [ایران] | شیاف واژینال کلوچین 100 میلی گرم |
| داروسازی سینا دارو [ایران] | کرم واژینال کاندیزول 1% |
| داروسازی تهران شیمی [ایران] | کرم واژینال کلومازول 1% 50 گرم |
| داروسازی کیش مدیفارم [ایران] | کرم واژینال کلوتریمازول مدیفارم 1% 50 گرم |
| داروسازی رها [ایران] | کرم واژینال کلوتریمازول رها 1% 50 گرم |
| داروسازی بهسا [ایران] | کرم واژینال کلوتریمازول-بهسا 1% 50 گرم |
| داروسازی بهوزان [ایران] | کرم واژینال کلوتریمازول-بهوزان 1% 50 گرم |
| داروسازی عmad درمان پارس [ایران] | کرم واژینال کلوتریمازول-عماد 1% 50 گرم |
| داروسازی ایران نازو [ایران] | کرم واژینال کلوتریمازول-نازو 1% 50 گرم |

Drugs for amebiasis



❖ **Tissue amebicides**

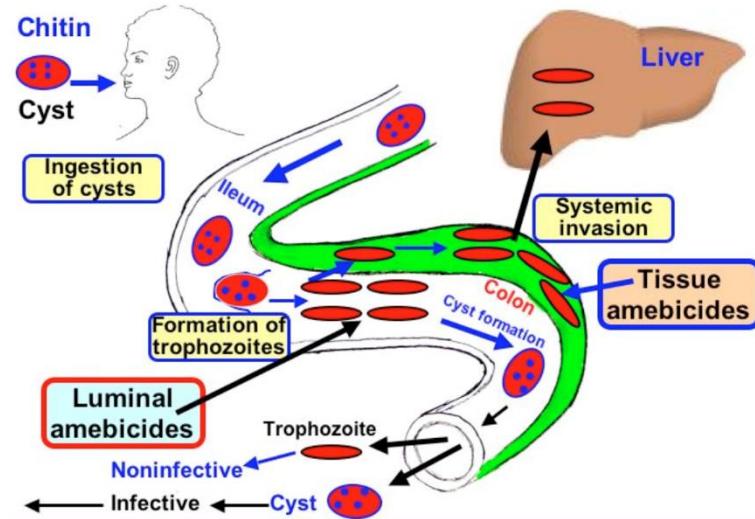
- Emetine, **Metronidazole**, **Tinidazole** act on organisms in the **bowel wall** and the **liver**

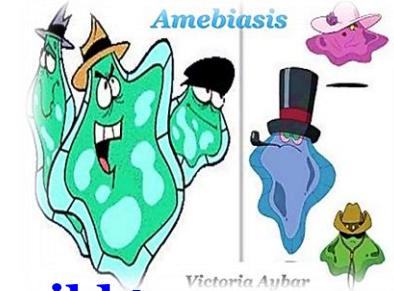
❖ **Luminal amebicides**

- **Diloxanide furoate**, **Iodoquinol** & **Paromomycin (aminoglycoside AB)** act **only in the lumen of the bowel**

❖ **The choice of a drug depends on the form of amebiasis:**

- For **asymptomatic disease**, **Diloxanide furoate** is the **first choice**
- For **mild-to-severe intestinal infection** & **amebic hepatic abscess** **metronidazole** or **tinidazole** is used **with a luminal agent**





□ Iodoquinol

- Luminal amebicide; An **alternative** to **diloxanide** for **mild to-severe intestinal infections**
- **Systemic absorption** after **high doses** may lead to **thyroid enlargement**, & possibly **neurotoxic effects**; **peripheral neuropathy** and **visual dysfunction**

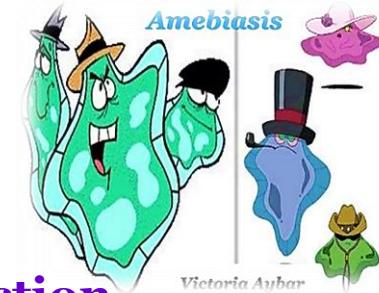
اسمی تجاری موجود در ایران

| نام تجاری | تولید کننده | |
|------------------------------------|----------------------------|--|
| قرص یدوکینول پور سینا 210 میلی گرم | داروسازی پور سینا [ایران] | |
| قرص یدوکینول-عییدی 210 میلی گرم | داروسازی عییدی [ایران] | |
| قرص یدوکینول-جالینوس 210 میلی گرم | داروسازی جالینوس [ایران] | |



□ Paromomycin

- An **aminoglycoside**; a **luminal amebicide**
- May be superior to **diloxanide** in **asymptomatic infection**
- **Systemic absorption is weak:**
 - ✓ **Abdominal cramps, diarrhea, heartburn, nausea, vomiting**



اسمی تجاری موجود در ایران

| | تولید کننده | نام تجاری |
|--|-------------------------|--|
| | داروسازی الحاوی [ایران] | کپسول پارامومایسین الحاوی 250 میلی گرم |
| | داروسازی الحاوی [ایران] | شربت پارامومایسین الحاوی 125 میلی گرم/5 میلی لیتر 60 میلی لیتر |

□ Metronidazole and Tinidazole

- Metronidazole undergoes a **reductive bioactivation** of its nitro group by **ferredoxin** (present in anaerobic parasites) to form reactive cytotoxic product
- The **drug of choice** in severe intestinal wall disease and in hepatic abscess and other extraintestinal amebic disease (**with a luminal amebicide**)



➤ Adverse effects with metronidazole & Tinidazole

- GI irritation (it is best taken with meals), headache, & dark coloration of urine (Tinidazole may be better tolerated)
- More serious toxicity includes neutropenia, dizziness and ataxia
- Drug interactions with metronidazole include a disulfiram-like reaction with ethanol and potentiation of warfarin anticoagulant effects



Drugs for Pneumocystosis & Toxoplasmosis



A. TMP-SMZ

- ❖ The first choice in prophylaxis and treatment of pneumocystis pneumonia (PCP)
- Prophylaxis in AIDS patients is recommended when the **CD4 count drops below 200 cells/ μ l**
 - ✓ Prophylaxis for PCP & toxoplasmosis with the double-strength formulation **3 times weekly** is usually effective (160/800 mg)
- For treatment of **active PCP**, daily oral or IV administration of **TMP-SMZ** is required



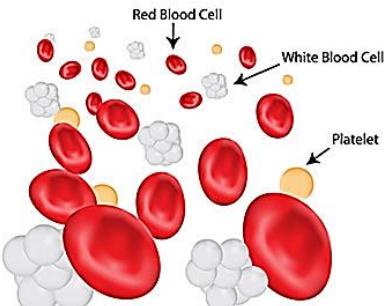
اسامی تجاری موجود در ایران

| نام تجاری | تولید کننده | وارد کننده |
|--|-------------------------------|--------------|
| قرص کوتريموکسازول سی دی 160/800 گرم | داروسازی کیمیدارو [ایران] | |
| قرص کوتريکسول فورت 800/160 گرم | داروسازی تهران دارو [ایران] | |
| قرص دوکوتري 160/800 میلی گرم | داروسازی رها [ایران] | |
| آمپول کوتريموکسازول سی دی 80/400 میلی گرم بر 5 میلی لیتر | داروسازی کیمیدارو [ایران] | |
| آمپول کوتريم 400/80 میلی گرم بر 5 میلی لیتر | داروسازی کاسپین تامین [ایران] | |
| قرص کوتريموکسازول کیمیدارو 80/400 میلی گرم | داروسازی کیمیدارو [ایران] | |
| قرص کوتريموکسازول سبحان دارو 80/400 گرم | داروسازی سبحان دارو [ایران] | |
| قرص کوتريموکسازول روزدارو 80/400 | داروسازی روز دارو [ایران] | |
| قرص کوتريکسول 80/400 میلی گرم | داروسازی تهران دارو [ایران] | |
| سوسپانسیون کوتريموکسازول البرز دارو 100 میلی لیتر | داروسازی البرز دارو [ایران] | |
| سوسپانسیون کوتريموکسازول-پاک دارو | داروسازی پاک دارو [ایران] | |
| سوسپانسیون کوتريکسول 120 میلی لیتر | داروسازی تهران دارو [ایران] | |
| قرص کوتريموکسازول روزدارو 20/100 میلی گرم | داروسازی روز دارو [ایران] | |
| قرص کوتريکسول 20/100 میلی گرم | داروسازی تهران دارو [ایران] | |
| آمپول سپترين 480 میلی گرم/5 میلی لیتر | جهان بهبود | GSK [کانادا] |

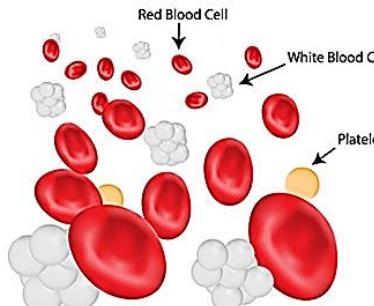
❖ Adverse effects from TMP-SMZ

- In **50% of AIDS patients**
- **GI distress, rash, fever, neutropenia & thrombocytopenia**
- These effects **may be serious** enough to **warrant discontinuance** of **TMP-SMZ** and **substitution of alternative drugs:**
primaquine plus clindamycin, ...

Normal Platelet Count



Low Platelet Count

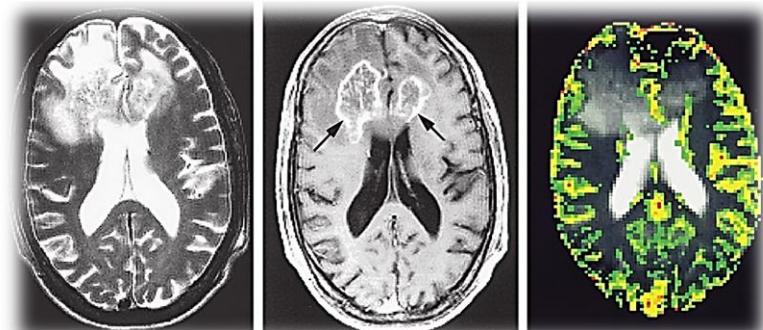


اسامی تجاری موجود در ایران

| تولید کننده | نام تجاری |
|------------------------------|------------------------------------|
| داروسازی پارس دارو [ایران] | قرص پریماکین پارس دارو 15 میلی گرم |

B. Sulfadiazine + Pyrimethamine

- ❖ Pyrimethamine + Sulfadiazine OR Clindamycin (in patient; sensitive to sulfonamides) is a regimen of choice for prophylaxis against *Toxoplasma gondii*
- ❖ In **active toxoplasmosis**,: The drug combination is given **daily for 3–4 w**, with **folinic acid** to offset hematologic toxicity
- ❖ In **toxoplasma encephalitis** in **AIDS**, high-dose treatment with pyrimethamine plus sulfadiazine (or clindamycin) plus **folinic acid** must be maintained for **at least 6 w**



❖ **High doses of pyrimethamine + sulfadiazine**

- **Gastric irritation, Glossitis**
- **Neurologic symptoms:** (headache, insomnia, tremors, **seizures**)
- **Hematotoxicity:** (Megaloblastic anemia, Thrombocytopenia)
- **Antibiotic-associated colitis** may occur during treatment with **clindamycin**



Antihelminthic Drugs



- ❖ Antihelminthic drugs have diverse chemical structures, mechanisms of action, and properties. **Most** were discovered by **empiric screening methods**
- ❖ **Many** act against **specific parasites**, and **few** are devoid of significant toxicity to host cells
- ❖ In addition to the **direct toxicity** of the drugs, reactions to dead and dying parasites may cause **serious toxicity** in **patients**

Drugs against Nematodes



A. Albendazole

❖ A wide antihelminthic spectrum



- A **primary drug** for **ascariasis**, **hookworm**, **pinworm (thread worm)**, and **whipworm** infections
- An **alternative drug** for treatment of **filariasis**, and **both visceral and cutaneous larva migrans**
- Active against **hydatid disease** and the **pork tapeworm** in the **larval stage (cysticercosis)**
 - **High-fat food increases bioavailability 5 folds**



□ **Toxicity**

- Albendazole has **few toxic effects** during **short courses of therapy** (1-3d)
- **Long term use:** A reversible leukopenia, alopecia, GI disturbances and elevation of liver function enzymes
- **Long-term animal toxicity studies** have described bone marrow suppression and **fetal toxicity**
- The **safety** of the drug in **pregnancy** and **young children** has **not been established**

Albendazole

اسامی تجاری موجود در ایران

| وارد کننده | تولید کننده | نام تجاری |
|----------------|------------------|----------------------------------|
| اهران تجارت | MEDISPRAY [هند] | قرص بنداس (بندکس) 400 میلی گرم |
| ماه داروی حکیم | CIPLA [هند] | قرص آلبندازول سیپلا 400 میلی گرم |



B. Mebendazole

- ❖ A **primary drug** for treatment of **ascariasis** and for pinworm and **whipworm** infections
- ❖ A **backup drug** in **visceral larval migrans**

❖ Toxicity

- Usually **limited** to **GI irritation**
- **High doses:** **Granulocytopenia** and **alopecia**
- **Teratogenic** in **animals** **SO** contraindicated in **pregnancy**



Mebendazole

اسامی تجاری موجود در ایران

| نام تجاری | تولید کننده |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| قرص مبندازول مهردارو 100 میلی گرم | داروسازی مهر دارو [ایران] |
| قرص مبندازول مداوا 100 میلی گرم | داروسازی مداوا [ایران] |
| قرص مبندازول روزدارو 100 میلی گرم | داروسازی روز دارو [ایران] |
| قرص مبندازول مفید 100 میلی گرم | دارو سازی طب مفید نیکان [ایران] |



C. Piperazine

- Act as a GABA receptor agonist in **nematodes** & causing flaccid paralysis
- The **paralyzed roundworms (ascaris)** are expelled live by normal peristalsis (an alternative drug for **ascariasis**)
- Mild GI irritation is the **most common side effect**
- **Piperazine should not be used in:**
 - ✓ **Pregnant patients**
 - ✓ **Hepatic or renal dysfunction**
 - ✓ **Seizure disorders**



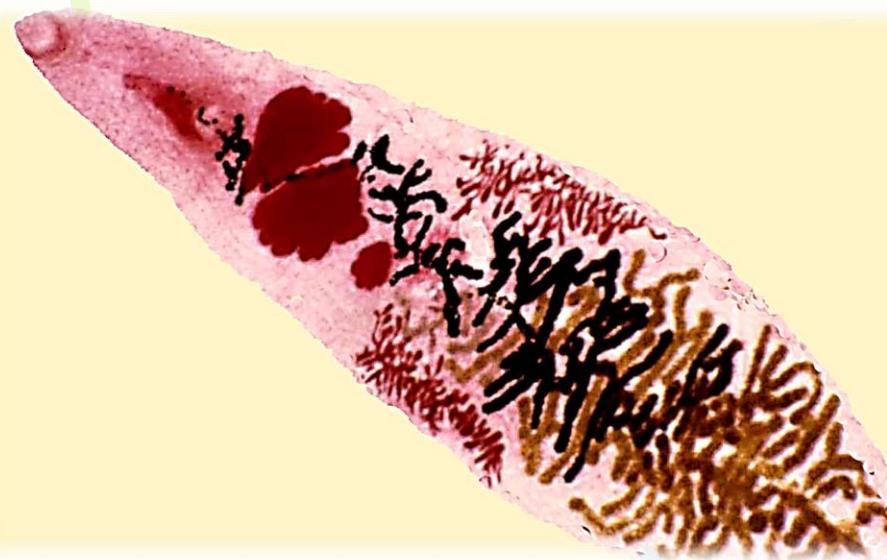
Piperazine

اسامی تجاری موجود در ایران

| نام تجاری | تولید کننده |
|-------------------------|------------------------------|
| شربت پیپرازین فارماشیمی | داروسازی فارماشیمی [ایران] |
| شربت میناپرازین | داروسازی مینا [ایران] |

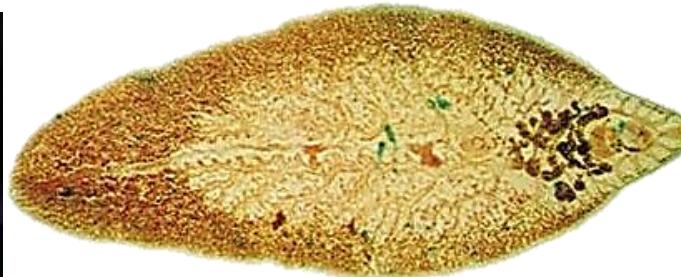


Drugs against Trematodes



A. Praziquantel

- An **antischistosomal** and **antitapeworm** agent, stimulates **Ca⁺⁺** entry into muscles of these parasites and causes **unphysiologic contraction**
- Common adverse effects: **Headache, Dizziness and Drowsiness**
- Less frequently: **GI irritation, Skin rash & Fever**



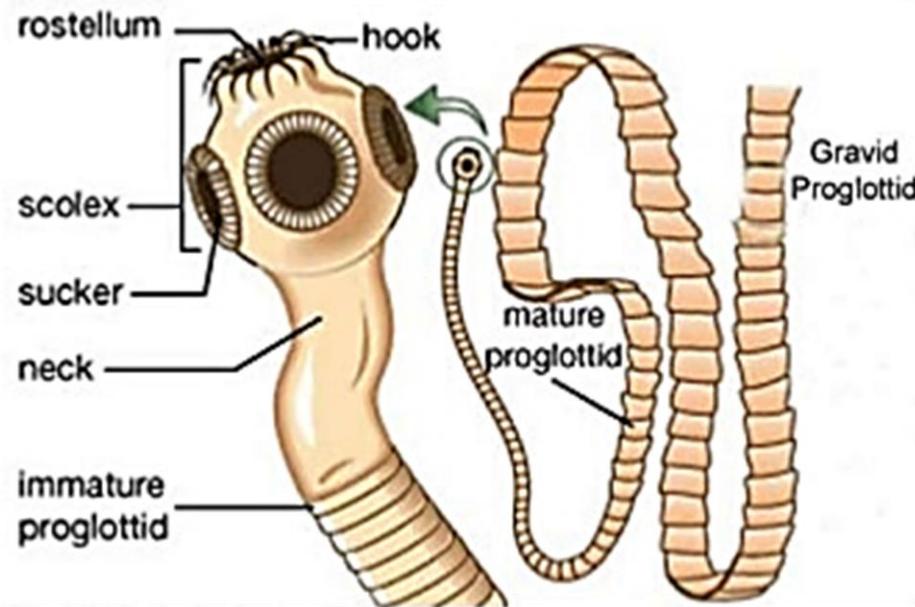
Praziquantel

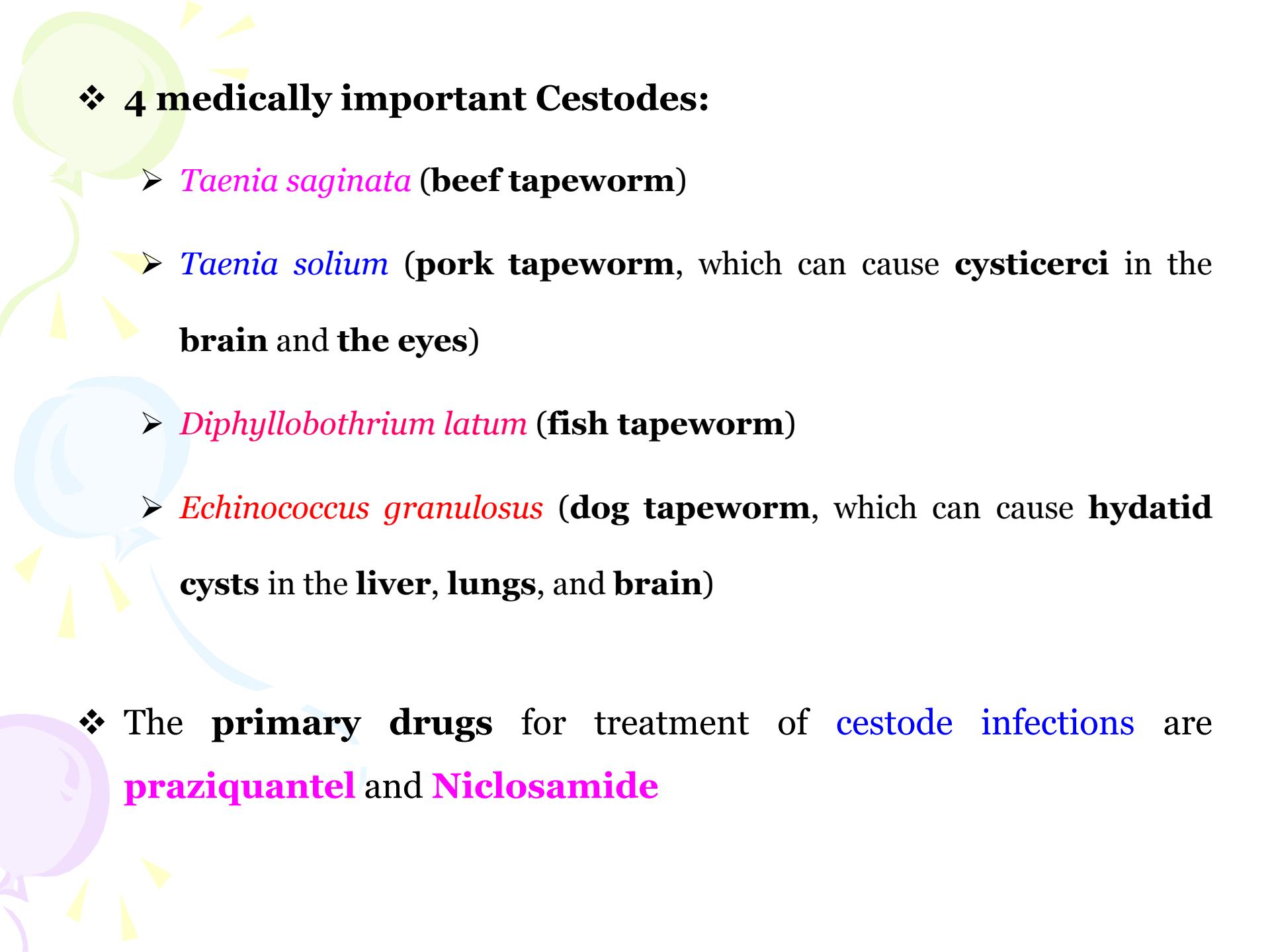
اسامی تجاری موجود در ایران

| نام تجاری | تولید کننده | وارد کننده |
|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| قرص پرازیکوانتل استروب 600 میلی گرم | Laboratoires Sterop [بلژیک] | رایان دارو ایرانیان |



Drugs against Cestodes (Tapeworms)





❖ 4 medically important Cestodes:

- *Taenia saginata* (**beef tapeworm**)
- *Taenia solium* (**pork tapeworm**, which can cause **cysticerci** in the **brain** and **the eyes**)
- *Diphyllobothrium latum* (**fish tapeworm**)
- *Echinococcus granulosus* (**dog tapeworm**, which can cause **hydatid cysts** in the **liver**, **lungs**, and **brain**)

- ❖ The **primary drugs** for treatment of cestode infections are **praziquantel** and **Niclosamide**

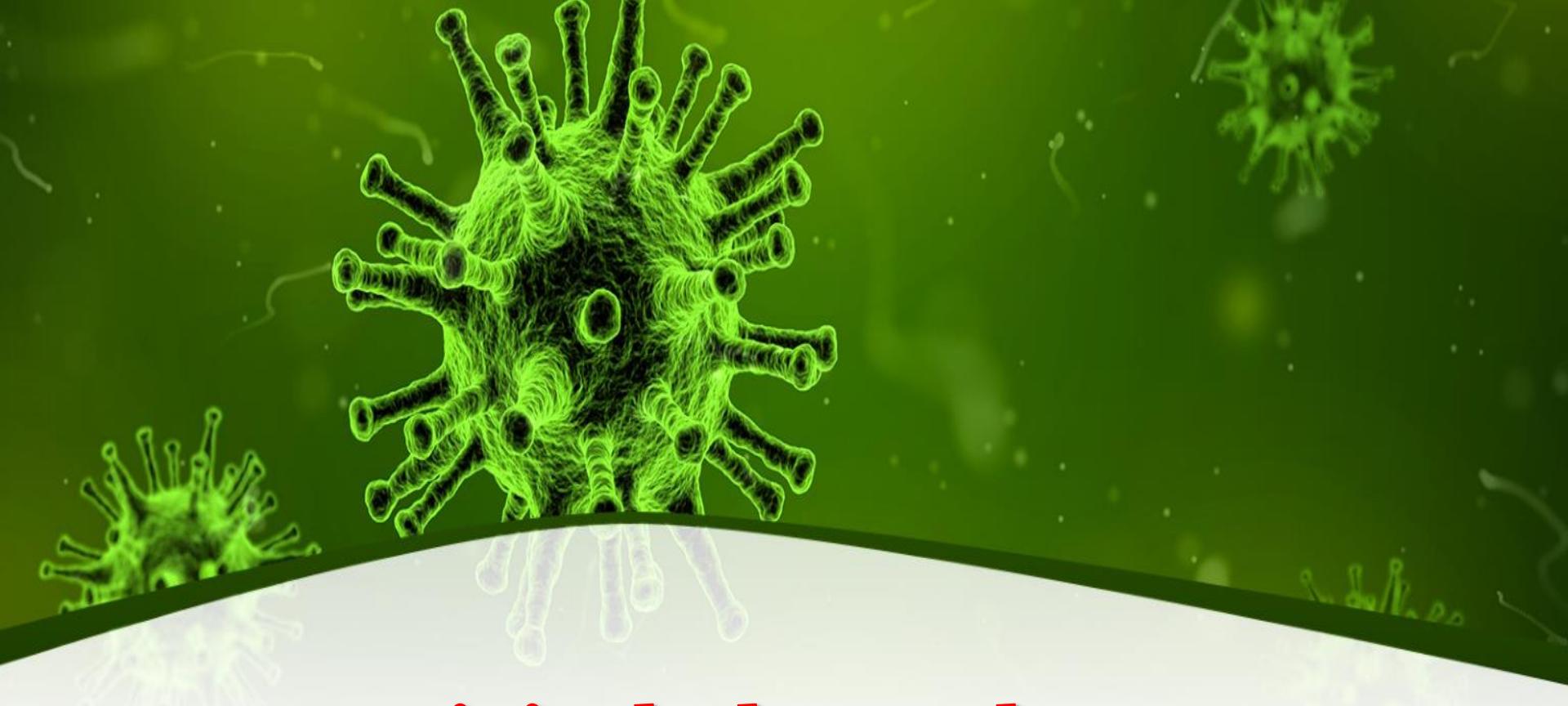
Niclosamide

- ❖ An **alternative drug** to **praziquantel** for infections caused by **beef, pork, dog & fish tapeworm**
 - Not effective in **cysticercosis** (Albendazole or Praziquantel are used)
 - Not effective in **Hydatid disease** (Albendazole is used)
 - **Scoleces and cestode segments** are **killed**, but **ova are not**

□ Toxicity

- **Usually mild** (GI distress, headache, rash & fever)
- **Some** of these effects **may result from** systemic absorption of **antigens from disintegrating parasites**

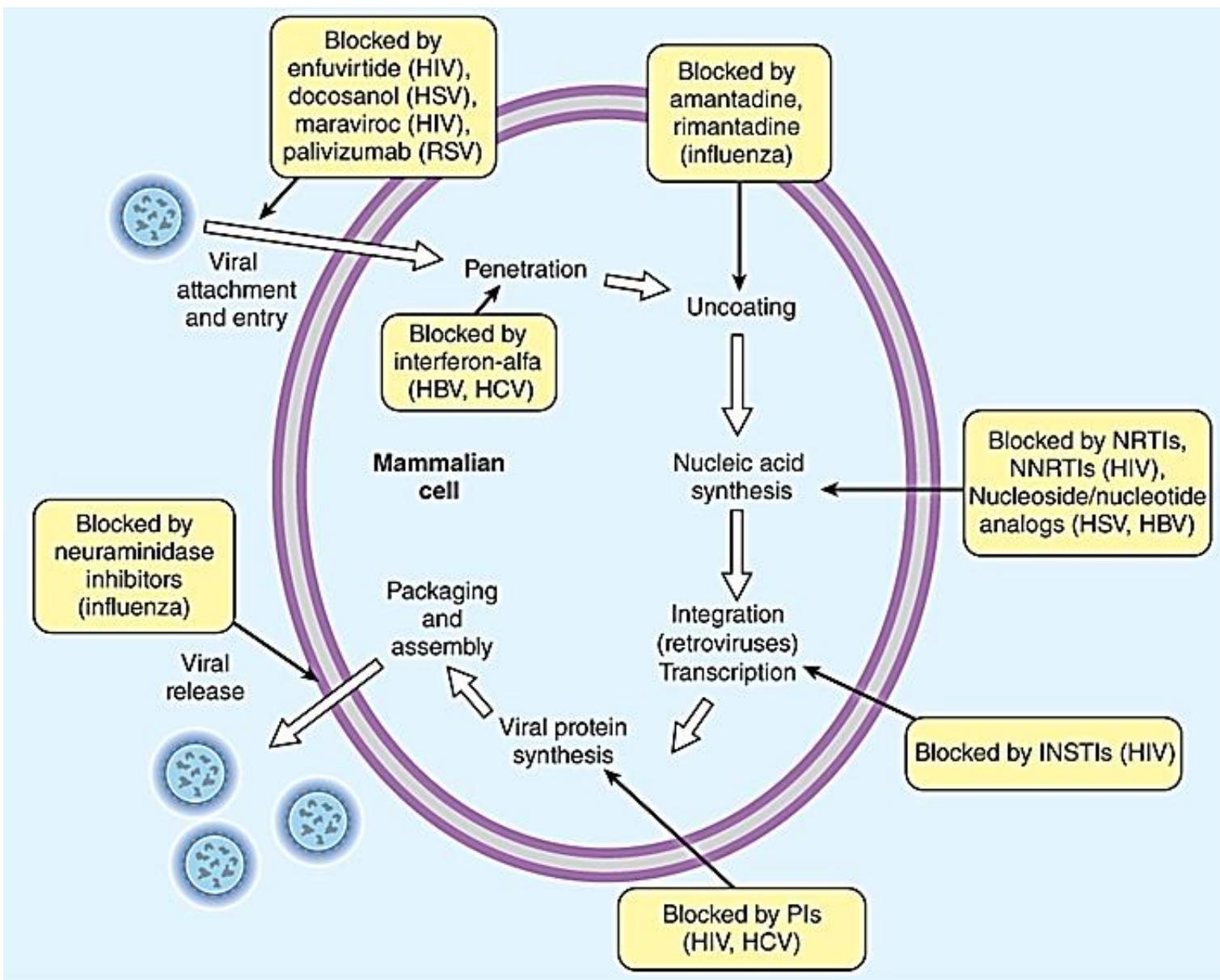




Antiviral Chemotherapy & Prophylaxis

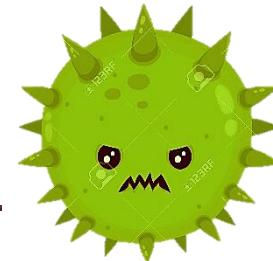
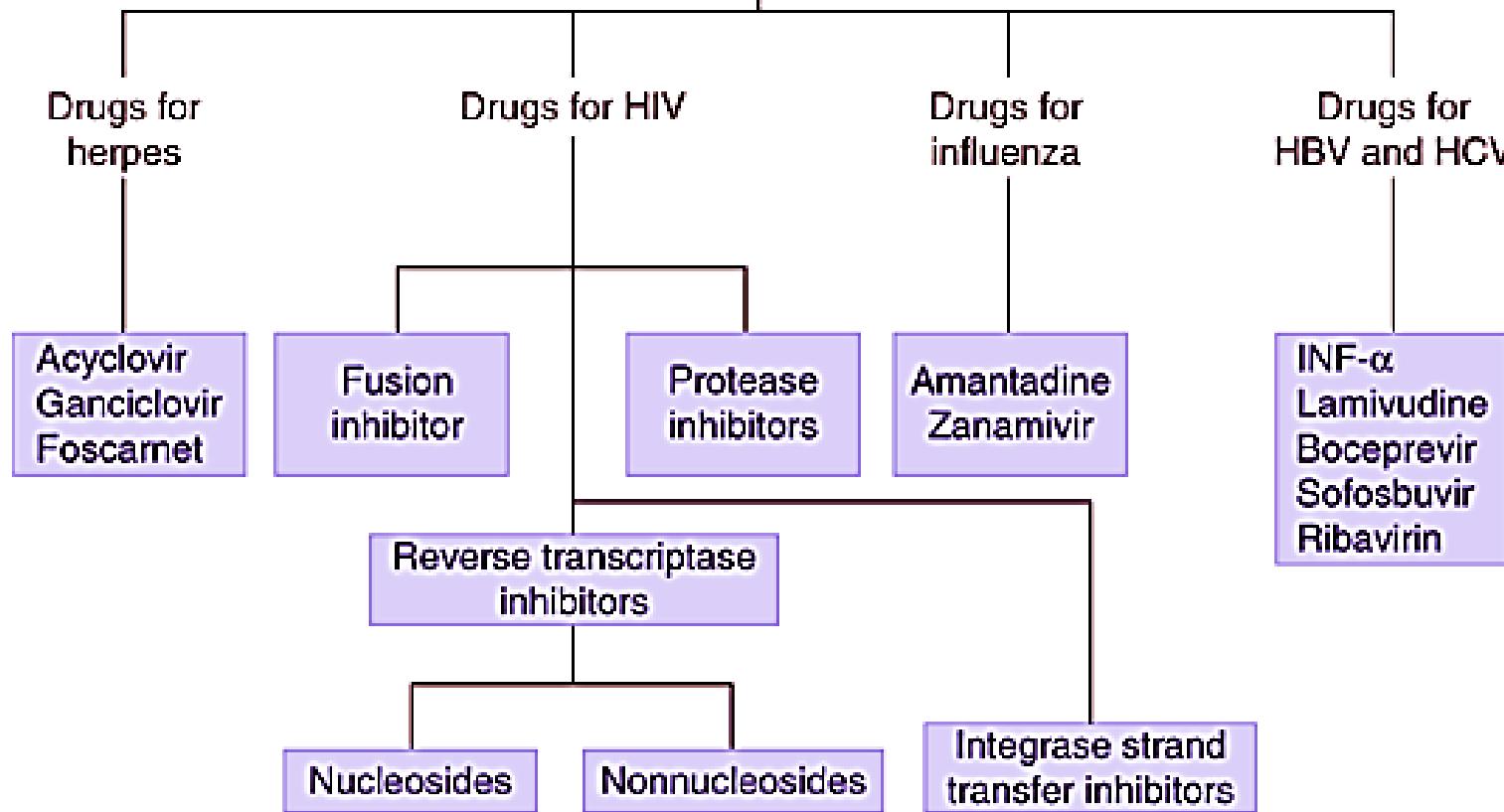
- ❖ Antiviral drugs can exert their actions at **several stages** of viral replication:
 - Viral entry, **nucleic acid synthesis**, late protein synthesis and **processing**, as well as in the **final stages** of **viral packaging** and **virion release**
- ❖ **Most** of the drugs active **against** herpes viruses (**HSV**) and many agents active against human immunodeficiency virus (**HIV**) are **antimetabolites**, structurally **similar** to naturally occurring compounds

- ❖ The **selective toxicity** of antiviral drugs usually depends on greater susceptibility of **enzymes** to **their inhibitory actions than host cell enzymes**
- ❖ One of the most important trends in **viral chemotherapy**, especially in the management of **HIV infection**, has been the introduction of combination drug therapy. This can result in greater clinical effectiveness in viral infections and can also **prevent, or delay, the emergence of resistance**



Source: Bertram G. Katzung, Marieke Kruidering-Hall, Anthony J. Trevor
 Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, Twelfth Edition
 Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved

Antiviral agents



Source: A.J. Trevor, B.G. Katzung, M. Kruidenberg-Hall; Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 11th Ed. www.accesspharmacy.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.



ANTIHERPES DRUGS





A. Acyclovir (Avirax,...)



Mechanisms

- ✓ A guanosine analog active against **HSV-1**, **HSV-2** and varicella-zoster virus (VZV)
- ✓ It acts as a **competitive substrate** for **DNA polymerase**, and it leads to **chain termination** after its incorporation into viral DNA
- ✓ **Resistance** of **thymidine kinase-deficient** (enzyme involved in the initial viral-specific phosphorylation of acyclovir) HSV strains to acyclovir; **Cross-resistant** to **penciclovir**, **famciclovir**, **ganciclovir**, and **valacyclovir**



□ Pharmacokinetics

- Topical, oral, and IV
- Short half-life; **oral** administration requires **multiple daily**
- Elimination: Renal excretion

□ Clinical uses and toxicity

- ✓ **Commonly** used for the treatment of **mucocutaneous** and **genital herpes** lesions
- ✓ **Prophylaxis** in **AIDS** and in **other immunocompromised** patients (eg, those undergoing **organ transplantation**)

✓ IV administration

- Severe herpes disease (Encephalitis)
- Neonatal HSV infection



❖ Toxic effects with parenteral administration:

- ✓ Delirium
- ✓ Tremor, seizures
- ✓ Hypotension and Nephrotoxicity





□ Other drugs for HSV & VZV infections

❖ Valacyclovir (oral)

- ✓ Prodrug converted to acyclovir by hepatic metabolism
- ✓ Longer duration of action than acyclovir

❖ Penciclovir

❖ Famciclovir (oral)

- ✓ Prodrug converted to penciclovir by first-pass metabolism in the liver
- ✓ Against genital herpes and for herpes zoster

Acyclovir

اسامی تجاری موجود در ایران



| نام تجاری | تولید کننده |
|---------------------------------------|-------------------------------|
| قرص بایوسیکلولویر 200 میلی گرم | داروسازی باختربیوشیمی [ایران] |
| قرص آسیکلولویر دی پی 200 میلی گرم | دارو پخش - کارخانه [ایران] |
| قرص آسیکلولویر اوه سینا 200 میلی گرم | داروسازی آوه سینا [ایران] |
| قرص آسیکلولویر امین 200 میلی گرم | داروسازی امین [ایران] |
| بیماد چشمی ویرولیز 3% | داروسازی سینا دارو [ایران] |
| قرص بایوسیکلولویر 400 میلی گرم | داروسازی باختربیوشیمی [ایران] |
| قرص آسیکلولویر روزدارو 400 میلی گرم | داروسازی روز دارو [ایران] |
| قرص آسیکلولویر فارابی 400 میلی گرم | داروسازی فارابی [ایران] |
| قرص آسیکلولویر دی پی 400 میلی گرم | دارو پخش - کارخانه [ایران] |
| قرص آسیکلولویر اوه سینا 400 میلی گرم | داروسازی آوه سینا [ایران] |
| قرص آسیکلولویر امین 400 میلی گرم | داروسازی امین [ایران] |
| کرم الولیر 5% | داروسازی پارس دارو [ایران] |
| کرم آسیکلولویر-ناژو 5% 10 گرم | داروسازی ایران ناژو [ایران] |
| کرم موضعی آسیکلولویر-بهوزان 5% 10 گرم | داروسازی بهوزان [ایران] |



| | | | |
|-------------------------------|--|--|------------------------------------|
| | | داروسازی روز دارو [ایران] | قرص آسیکلوفیر روزدارو 800 میلی گرم |
| | | داروسازی امین [ایران] | قرص آسیکلوفیر امین 800 میلی گرم |
| جهان بهبد | GSK [ایتالیا] | پودر قابل تزریق زوویراکس 250 میلی گرم | |
| امید دارو سلامت | COMBINO PHARM [اسپانیا] | پودر آماده تزریق آسیکلوفیر کامباکسونا 250 میلی گرم | |
| گسترش بازگانی دارو درمان پارس | MYLAN S.A.S [فرانسه] | پودر آماده تزریق آسیکلوفیر میلان 250 میلی گرم | |
| گسترش بازگانی دارو درمان پارس | MYLAN S.A.S [فرانسه] | پودر تزریق آسیکلوفیر میلان 500 میلی گرم | |
| | داروسازی روز دارو [ایران] | قرص آسیکلوفیر روزدارو 200 میلی گرم | |
| داروسازی جابرین حیان [ایران] | ویال آسیکلوفیر جابر 250 میلی گرم | قرص آسیکلوفیر-تداfarm 400 میلی گرم | |
| داروسازی اکسیر [ایران] | ویال آسیکلوفیر اکسیر 500 میلی گرم | قرص آسیکلوفیر لقمان 200 میلی گرم | |
| داروسازی جابرین حیان [ایران] | ویال آسیکلوفیر جابر 500 میلی گرم | قرص آسیکلوفیر لقمان 400 میلی گرم | |
| داروسازی تهران شیمی [ایران] | ویال آسیکلوفیر تهران شیمی 250 میلی گرم | کرم آسیکلوفیر ایران دارو 5% | |
| داروسازی تهران دارو [ایران] | قرص آسیکلوفیر-تداfarm 800 میلی گرم | قرص آسیکلوفیر اوه سینا 800 میلی گرم | |
| داروسازی البرز دارو [ایران] | ویال آسیکلوفیر البرز دارو 250 میلی گرم | قرص آسیکلوفیر لقمان 800 میلی گرم | |
| داروسازی شنامد [ایران] | قرص آسیکلوفیر شنامد 400 میلی گرم | قرص آسیکلوفیر فارابی 200 میلی گرم | |
| | | ویال آسیکلوفیر 250 میلی گرم | |



Valacyclovir

اسمی تجاری موجود در ایران

| نام تجاری | تولید کننده |
|--|--------------------------------|
| قرص ویرابکس 500 میلی گرم | داروسازی عبیدی [ایران] |
| قرص ویرابکس 1000 میلی گرم | داروسازی عبیدی [ایران] |
| قرص والابیوویر 500 میلی گرم | داروسازی باختر بیوشیمی [ایران] |
| قرص والابیوویر 1000 میلی گرم | داروسازی باختر بیوشیمی [ایران] |
| قرص والاسیکلوفیر امین 500 میلی گرم | داروسازی امین [ایران] |
| قرص والاسیکلوفیر تهران دارو 500 میلی گرم | داروسازی تهران دارو [ایران] |



B. Ganciclovir (Cytoven, Cymeven...)

Mechanisms

- ✓ Inhibits DNA polymerases of cytomegalovirus (CMV) and HSV and causes chain termination
- ✓ **Resistance:** Thymidine kinase-deficient HSV strains are resistant to ganciclovir

Pharmacokinetics

- ✓ Usually IV; penetrates well into tissues: eye and CNS

- ❖ Oral bioavailability << 10%
- ❖ Undergoing renal elimination in direct proportion to creatinine clearance
- ❖ An **intraocular** form of ganciclovir can be used in **CMV retinitis**
- ❖ **Valganciclovir**, a prodrug of ganciclovir, has high oral bioavailability and has decreased the use of IV forms of ganciclovir





□ Clinical uses and toxicity

- **Ganciclovir** is used for the **prophylaxis** and **treatment** of **CMV retinitis** and other **CMV infections** in **immunocompromised patients**

□ Systemic toxic effects

- ✓ **Leukopenia, thrombocytopenia, hepatic dysfunction, and seizures**
- ✓ May cause **severe neutropenia** when used with **zidovudine** or other myelosuppressive agents



Ganciclovir

اسامی تجاری موجود در ایران

| وارد کننده | تولید کننده | نام تجاری |
|---------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| شرکتهای فوریتی-تک نسخه ای | F.HOFFMANN-LA ROCHE [سوئیس] | پودر قابل تزریق سیمون 500 میلی گرم |
| داروسازی کوشان فارمد | [فرانسه] THEA | ژل چشمی ویرگان %0.15 |

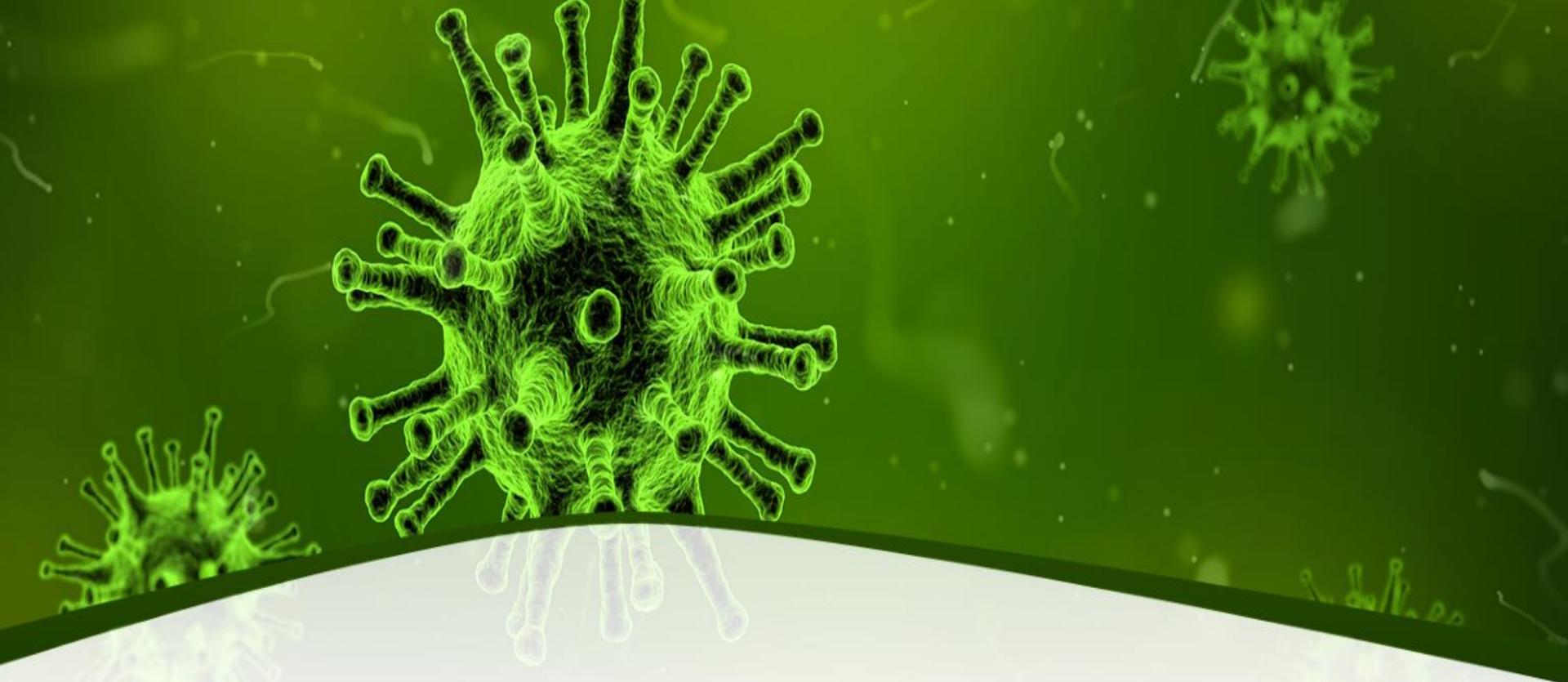


Valganciclovir

اسامی تجاری موجود در ایران

| وارد کننده | تولید کننده | نام تجاری |
|---------------------------|--------------------------------|--|
| شرکتهای فوریتی-تک نسخه ای | F.HOFFMANN-LA ROCHE [سوئیس] | قرص والسیت 450 میلی گرم |
| | داروسازی باختر بیوشیمی [ایران] | قرص سایتوبایوویر 450 میلی گرم |
| | داروسازی تهران دارو [ایران] | قرص والگانسیکلولوویر تهران دارو 450 میلی گرم |
| کوبل دارو | PATHEON [کانادا] | سوسپانسیون ولسایت 50 میلی گرم / میلی لیتر |





ANTI-HIV DRUGS





- ❖ The **current approach** to treatment of infection with HIV is the initiation of treatment with **3 or more antiretroviral drugs**, if possible, before symptoms appear



- ❖ Such **combinations** usually include nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) **together** with inhibitors of HIV protease (PI)

- ❖ Highly active antiretroviral therapy (**HAART**) involving drug **combinations** can **slow** or **reverse** the increases in ****viral RNA load**



- ❖ In many AIDS patients, HAART ****slows** or ****reverses** the **decline in CD4 cells** and ****decreases the incidence of opportunistic infections**

A. Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs)

❖ Abacavir

- ✓ Good oral bioavailability and an intracellular half-life of 12–24 h
- ✓ Hypersensitivity reactions
 - Occasionally fatal; occur in 5% of HIV patients

Abacavir (Tab)

Abacavir + Lamivudine (Tab)





❖ Didanosine (ddI)

- ✓ Oral bioavailability of ddI is **reduced** by **food** and by **chelating agents**
- ✓ Pancreatitis; Dose-limiting; Occurs **more frequently** in:
 - ❖ *Alcoholic patients and those with *Hypertriglyceridemia
- ✓ **Dose adjustment** in patients with **renal dysfunction**

Didanosine (Tab & Cap)

Didanosine (Cap; delayed release)



N 0555-0588-01

799-32-100523

Rev. B 11/2013

DIDANOSINE
Delayed-Release
Capsules USP (enteric-coated pellets)

200 mg

TEVA

PHARMACEUTICALS USA

Sellersville, PA 18960

Each capsule contains 200 mg

didanosine, USP as

enteric-coated pellets.

Useful Dosage: See package

insert for full prescribing

information.

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F)

[See USP Controlled Room

Temperature].

Keep container tightly closed.

KEEP THIS AND ALL

MEDICATIONS OUT OF THE

REACH OF CHILDREN.

TEVA PHARMACEUTICALS USA

Sellersville, PA 18960

799-32-100523

Rev. B 11/2013

30 CAPSULES (Unit-of-Use)

TEVA

NDC 0555-0588-01

DIDANOSINE
Delayed-Release
Capsules USP (enteric-coated pellets)
200 mg

PHARMACIST: Dispense the accompanying
Medication Guide to each patient.

Rx only

30 CAPSULES (Unit-of-Use)

TEVA

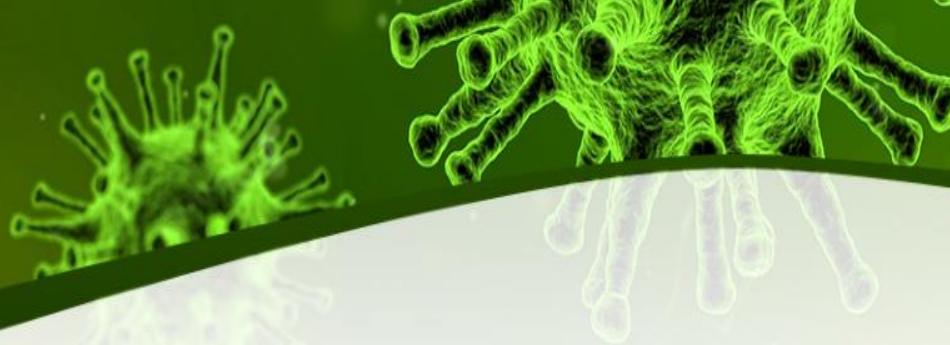
❖ Emtricitabine

- ✓ Propylene glycol in the **oral solution**; Contraindication in *pregnancy and *young children and in patients with *hepatic or *renal dysfunction
- ✓ Common: **Hyperpigmentation** of the palms and/or the soles

Emtricitabine+Tenofovir (Tab)

Efavirenz+Emtricitabine+Tenofovir
(Tab)





❖ Lamivudine (3TC)

- ✓ 80% bioavailability by the oral route
- ✓ **Elimination:** Almost exclusively by the kidney (dose adjustment)
- ✓ Effective in HBV infections
- ✓ HAART

Lamivudine (Tab & Sol)

Lamivudine + Zidovudine (Tab)



❖ **Stavudine (d4T)**

- ✓ Peripheral neuropathy is **dose-limiting** and **increased** with coadministration of Didanosine or Zalcitabine
- ✓ Lactic acidosis with hepatic steatosis occurs **more frequently** with stavudine than with other NRTIs
- ✓ **Dosage adjustment** in renal insufficiency

Stavudine (Cap ,Tab , powder for SOL)



❖ **Tenofovir**

- ✓ Oral bioavailability is in the **25–40%** range, the **intracellular half-life is more than 60 h; renal elimination (rare; Fanconi's syndrome)**
- ✓ May impede the renal elimination of **acyclovir** and **ganciclovir**
- ✓ **Effective on HBV**

Tenofovir (Tab)



❖ Zidovudine (ZDV)

- ✓ Elimination of the drug involves hepatic metabolism (azole antifungals and protease inhibitors **increase** plasma its levels)
- ✓ **Rifampin increases the clearance** of zidovudine
- ✓ The primary toxicity of zidovudine is **bone marrow suppression (anemia, thrombocytopenia & neutropenia;** additive with other immunosuppressive drugs)

Zidovudine (Cap, Tab, syrup, INJ)



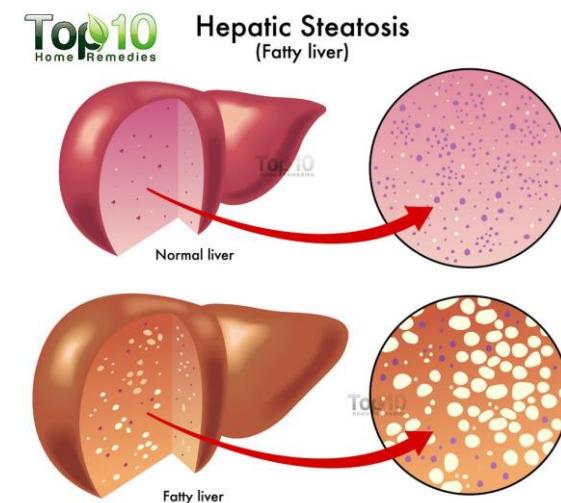
❖ NRTIs and lactic acidosis

- NRTI agents, taken **alone** or in **combination** with other **antiretroviral agents**, may **cause lactic acidemia and severe hepatomegaly with steatosis**

- Risk factors:

- ✓ Obesity
- ✓ Prolonged treatment
- ✓ Preexisting liver dysfunction

- Consideration should be given to suspension of NRTI treatment in patients who **develop elevated aminotransferase levels**





B. Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)

❖ Efavirenz

- ✓ Once daily (long half-life)
- ✓ Recommendation in pregnancy, BUT, initiation after the first 8 weeks (fetal abnormalities in a primate study at doses similar to those used in humans)
- ✓ Frequently involved in drug interactions (metabolized by hepatic cytochromes P450)

Efavirenz+Emtricitabine+Tenofovir (Tab)

Efavirenz (Tab, CAP)

اسامی تجاری موجود در ایران

| نام تجاری | تولید کننده | وارد کننده |
|--|--------------------------------|------------|
| قرص افابایوویر 600 میلی گرم | داروسازی باختر بیوشیمی [ایران] | |
| محلول خوراکی استوکرین 150 میلی گرم/5 میلی لیتر | MERCK SHARP & DOHME [بریتانیا] | کوبل دارو |
| قرص استوکرین 200 میلی گرم | MERCK SHARP & DOHME [بریتانیا] | کوبل دارو |
| قرص استوکرین 600 میلی گرم | MERCK SHARP & DOHME [بریتانیا] | کوبل دارو |
| کپسول افابایوویر 200 میلی گرم | داروسازی باختر بیوشیمی [ایران] | |
| کپسول افابایوویر 50 میلی گرم | داروسازی باختر بیوشیمی [ایران] | |
| کپسول افابایوویر 100 میلی گرم | داروسازی باختر بیوشیمی [ایران] | |





Nevirapine (Tab & Suspension)

❖ Nevirapine

- ✓ Using in **combination regimens** and is effective in **preventing HIV vertical transmission** when given as **single doses** to **mothers** at the **onset of labor** and to the **neonate**
- ✓ Hypersensitivity in **15-20%**; **Stevens-Johnson syndrome** and **life-threatening toxic epidermal necrolysis** have also been reported
- ✓ Its blood levels are **increased** by **cimetidine** and **macrolide antibiotics** and **decreased** by **enzyme inducers** such as **rifampin**

C. Protease Inhibitors

❖ Atazanavir

- Once-daily dosing
- Oral absorption requires an acidic environment (antacid ingestion should be separated by 12 h)
- Potent inhibitor of CYP3A4 and CYP2C9
- Adverse effects
 - ✓ Peripheral neuropathy & Hyperbilirubinemia
 - ✓ Prolongation of the QTc interval may occur at high doses

Atazanavir (Cap)

Atazanavir + Ritonavir (Tab)





❖ Darunavir

- In combination with **ritonavir** or **cobicistat** in treatment-experienced patients with **resistance to other PIs**
- The drug is a **substrate and inhibitor** of **CYP3A4**
- Darunavir contains a **sulfonamide moiety**;
 - ✓ Caution in patients with **sulfonamide allergy**

Darunavir (Tab)





❖ Lopinavir/ritonavir

- A **subtherapeutic dose** of **ritonavir** acts as a **pharmacokinetic enhancer** (“booster”)
 - ✓ By **inhibiting** the CYP3A4-mediated metabolism of lopinavir
- Improving **patient compliance**; owing to **lower pill burden**
- The combination is usually **well tolerated**

Lopinavir/ritonavir (Cap, Sol, Tab)



❖ Nelfinavir

- ✓ This PI is characterized by **increased oral absorption in the presence of food**, **hepatic metabolism via CYP3A4** and a **short half-life**
- ✓ As an inhibitor of drug metabolism, nelfinavir is **involved** in many drug interactions
- ✓ The drug has **the most favorable safety profile** of the PIs in **pregnancy**

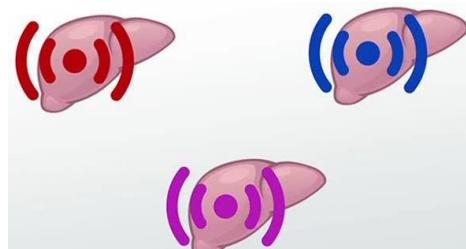
Nelfinavir (Powder & Tab)



Ritonavir (Cap & Tab)

❖ Ritonavir

- The **most common** adverse effects: **GI irritation** and **a bitter taste**
- **Elevations of hepatic aminotransferases** and **triglycerides** in the plasma also occur



- Drugs that **increase** the activity of the **cytochrome P450 isoform CYP3A4** (anticonvulsants, rifamycins) **reduce** serum levels of ritonavir, and drugs that **inhibit** this enzyme (azole antifungals, cimetidine, erythromycin) **elevate** serum levels of the antiviral drug

- **Ritonavir inhibits the metabolism of a wide range of drugs, including erythromycin, ketoconazole, prednisone, rifampin, and saquinavir**



- Subtherapeutic doses of ritonavir **inhibit** the CYP3A-mediated metabolism of other protease inhibitors (eg, **indinavir, lopinavir, saquinavir**); this is the rationale for PI combinations that include ritonavir because it **permits** the use of **lower doses** of **the other protease inhibitor**

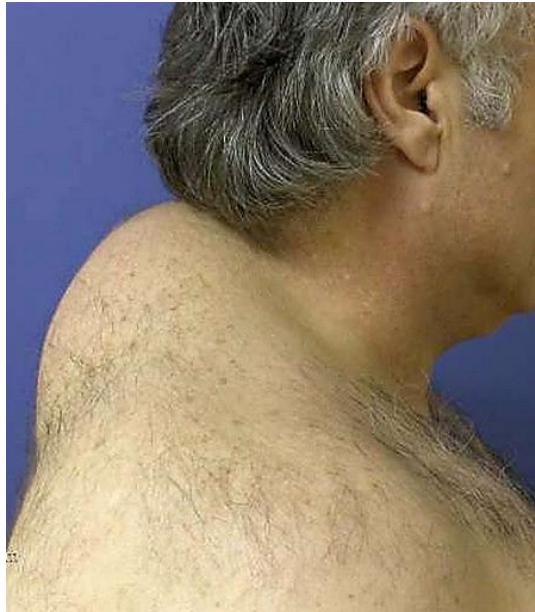


❖ Effects on carbohydrate and lipid metabolism

- The use of PIs in HAART drug combinations: **Development of disorders in carbohydrate and lipid metabolism**
- The syndrome has been observed with PIs used in HAART regimens, with an incidence of **30–50%** and a median onset time of **approximately 1 yr duration of treatment**
- **Atazanavir does not appear to be associated with dyslipidemia or hyperglycemia**



- The syndrome: **hyperglycemia** and **insulin resistance**
- **Hyperlipidemia**, with **altered body fat distribution (dyslipidemia)**:
 - ✓ **Buffalo hump**, **gynecomastia**, and **truncal obesity** may occur with **facial and peripheral lipodystrophy**



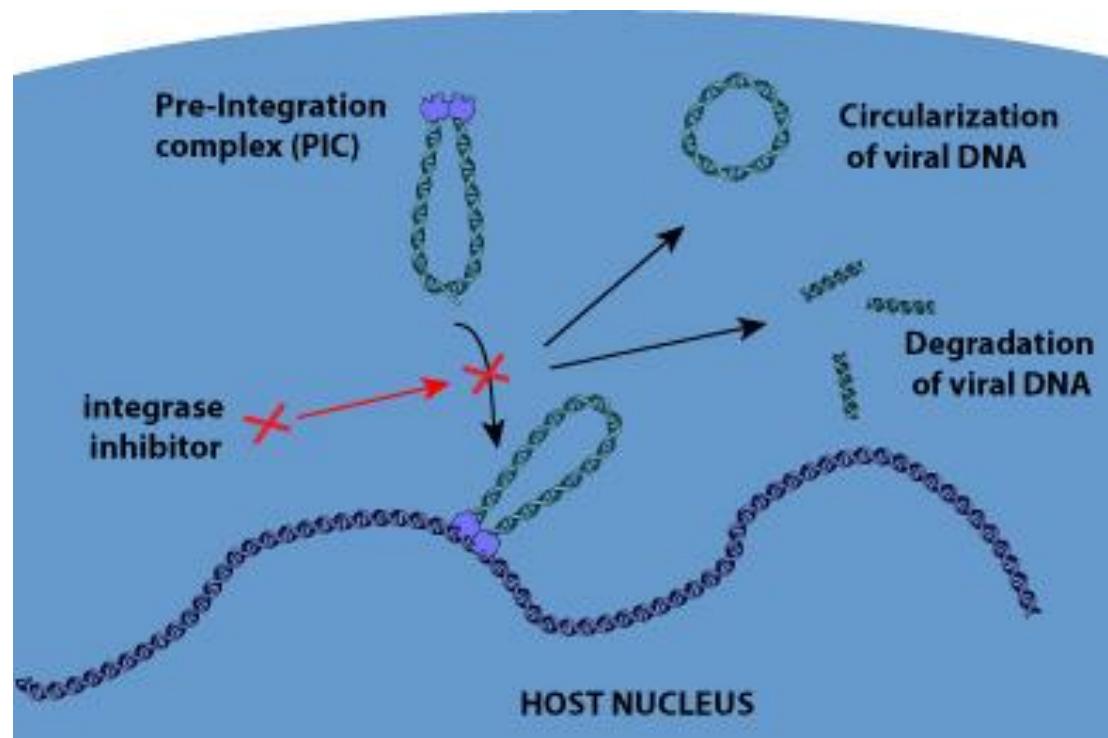


D. Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTs)

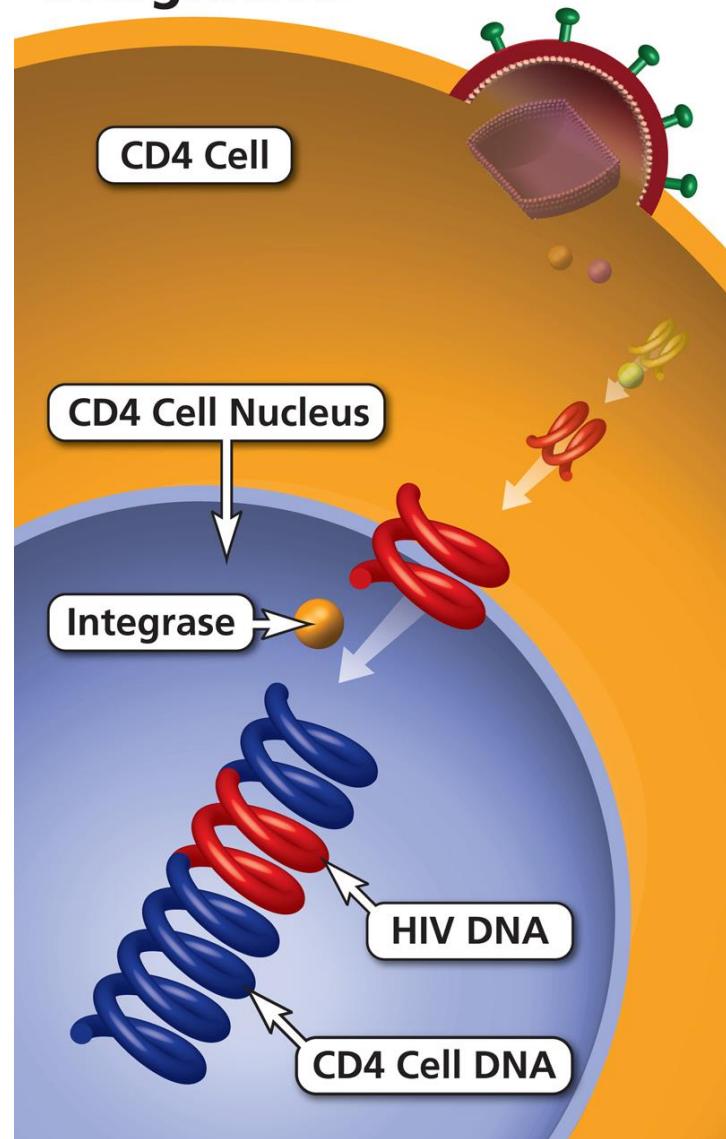
❖ Raltegravir

***Integrase; enzyme essential to **replication** of both **HIV-1 & 2**

- Usually in **combination regimens**
- **Not** affected by **inducer** or **inhibitor hepatic cytochromes P450**
- **BUT: Rifampin**, induces **UDP-glucuronosyltransferase**; Needed **doubled dose of Raltegravir**
- ↑ Creatinine kinase (CPK) ; Potential for **myopathy** or **rhabdomyolysis**
- **Dolutegravir** and **Elvitegravir** are **similar**



Integration



Cobicistat+Elvitegravir+Emtricitabine+Tenofovir



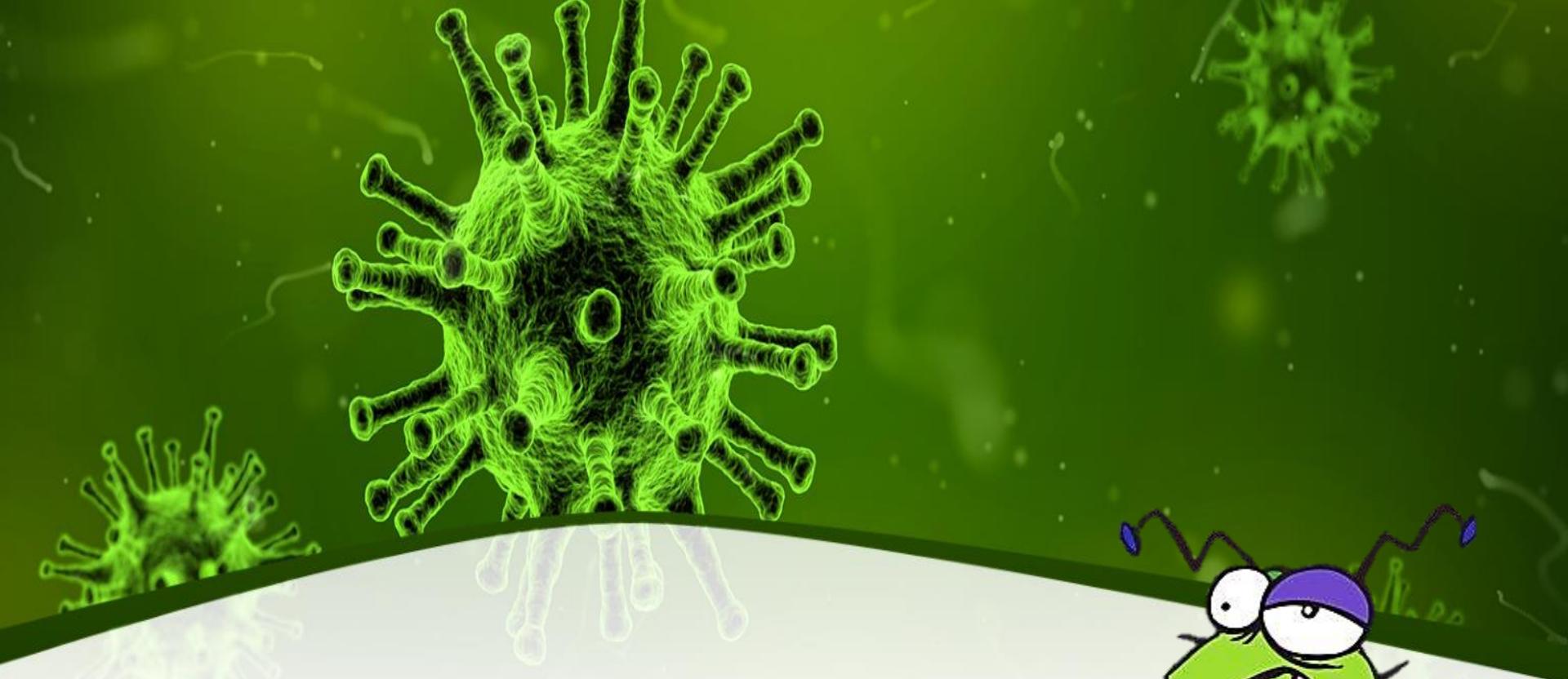
Raltegravir (Tab)



Dolutegravir (Tab)



ANTI-INFLUENZA AGENTS





A. Amantadine and Rimantadine

❖ Mechanisms

- Inhibit an **early step** in replication of the **influenza A** (but not influenza B) virus. They **prevent** “**uncoating**” by binding to a proton channel
- Amantadine resistant **influenza A** virus mutants are **now common**

❖ Clinical uses

- These drugs are **prophylactic** against **influenza A** virus infection and can **reduce** the **duration of symptoms** if given within 48 h after contact

- Rimantadine has a longer half-life and requires **no dosage adjustment in renal failure**

❖ Toxicity

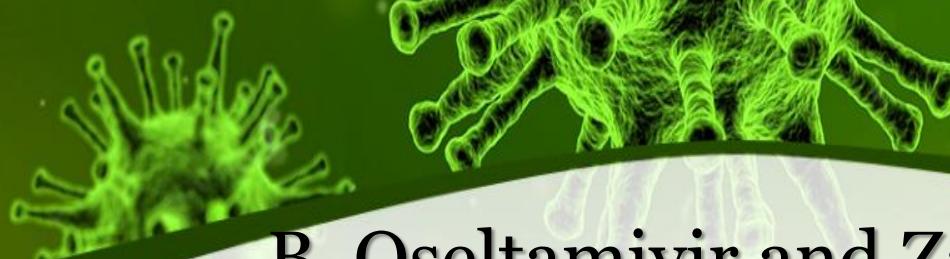
- ✓ GI irritation, dizziness, ataxia, and slurred speech



اسامی تجاری موجود در ایران

Amantadine

| نام تجاری | تولید کننده | |
|--|---------------------------------|--|
| کپسول آمورل 100 میلی گرم | داروسازی امین [ایران] | |
| کپسول آmantadine فاتک شیمی پارس 100 میلی گرم | داروسازی فاتک شیمی پارس [ایران] | |
| کپسول ویرالس 100 میلی گرم | داروسازی رها [ایران] | |
| کپسول آmantadine-جکیم 100 میلی گرم | داروسازی حکیم [ایران] | |



B. Oseltamivir and Zanamivir

❖ Mechanisms

- Inhibitors of neuraminidases produced by influenza A and B
- Neuraminidase inhibitors **impede** virion release & viral spread
- Worldwide **resistance** remains **rare**



❖ Clinical uses

- Oseltamivir is a prodrug used orally, activated in the gut and the liver
- Zanamivir is administered intranasally



اسامی تجاری موجود در ایران



| نام تجاری | تولید کننده | وارد کننده |
|--|--|---------------------------|
| کپسول تامیفلو (تامی فلو) 45 میلی گرم | F.HOFFMANN-LA ROCHE [سوئیس] | شرکتهای فوریتی-تک نسخه ای |
| کپسول تامیفلو (تامی فلو) 30 میلی گرم | F.HOFFMANN-LA ROCHE [سوئیس] | شرکتهای فوریتی-تک نسخه ای |
| کپسول تامیفلو (تامی فلو) 75 میلی گرم | F.HOFFMANN-LA ROCHE [سوئیس] | شرکتهای فوریتی-تک نسخه ای |
| کپسول فلوبایوویر 75 میلی گرم | داروسازی باختربیوشیمی [ایران] | |
| کپسول اسلتامی ویر رازک | داروسازی رازک [ایران] | |
| سوسپانسیون اوسلتامایویر 30 میلی گرم/5 میلی لیتر-اسلتامیویر | ROCHE [اسپانیا] | شرکتهای فوریتی-تک نسخه ای |
| کپسول اسلتامیویر ماکلدوس 75 میلی گرم | Macleods Pharmaceuticals Limited [هند] | تامین آوا سلامت |

اسامی تجاری موجود در ایران



| نام تجاری | تولید کننده | وارد کننده |
|---------------------------------------|----------------|------------|
| ویال استنشاقی رلنزا 5 میلی گرم/بليستر | GSK [بریتانیا] | جهان بهبود |

- Both drugs **decrease** the time to **alleviation** of **influenza symptoms** and are **more effective** if used **within 24 h after onset of symptoms**

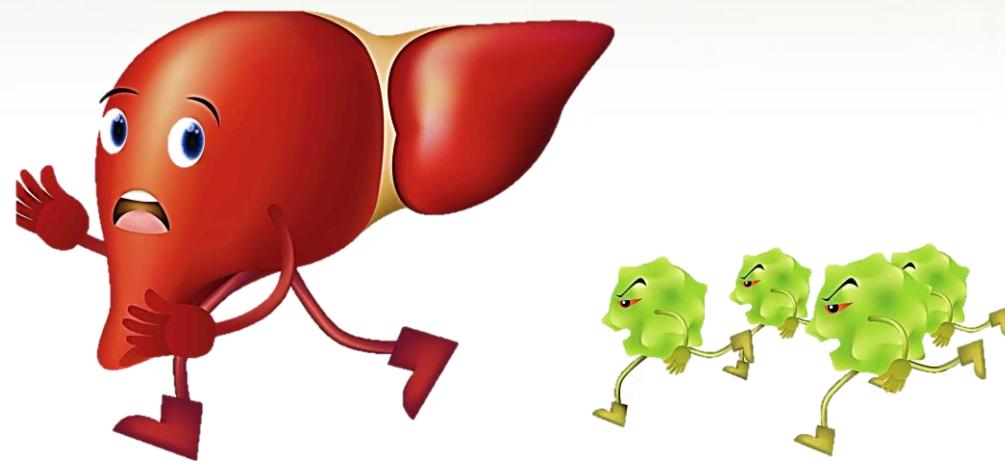
- ❖ **Toxicity**

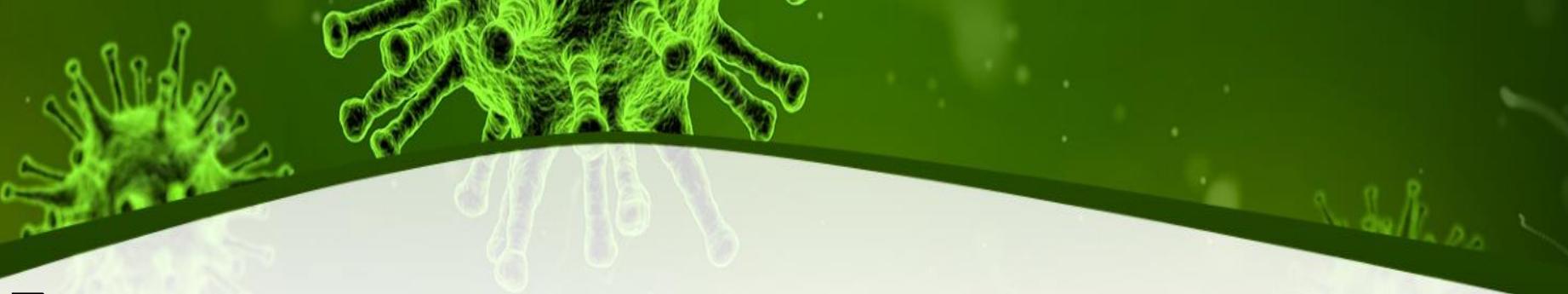
- ✓ **Oseltamivir: GI symptoms**
- ✓ **Zanamivir: Cough and throat discomfort** and has induced **bronchospasm in asthmatic patients**





AGENTS USED IN VIRAL HEPATITIS





□ The **agents** available for use in the **treatment of infections** caused by **hepatitis B** virus (HBV) **hepatitis C** virus (HCV) are **suppressive** rather than **curative**

□ The **ROUTIN** drugs available include:

- Interferon- α (IFN- α)
- Adefovir dipivoxil
- Lamivudine
- Entacavir
- Ribavirin





A. IFN- α



❖ Mechanisms

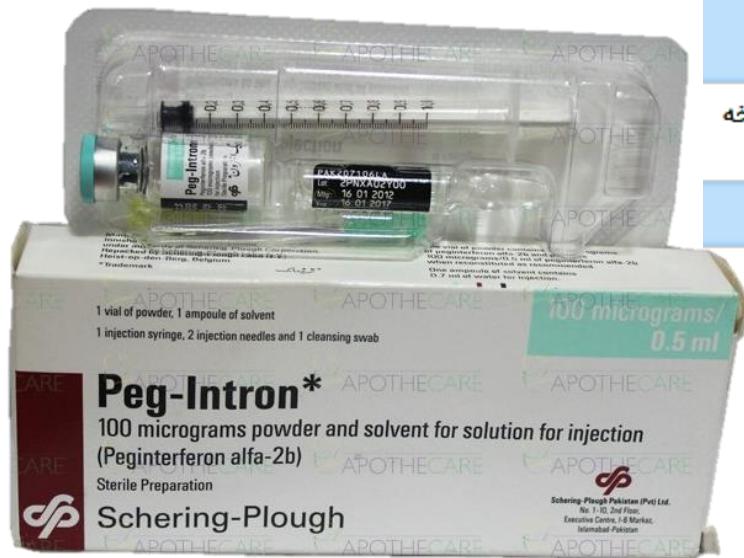
- ✓ IFN- α is a **cytokine** that acts through **host cell surface receptors** increasing the **activity of Janus kinases (JAKS)**: Increase the formation of **antiviral proteins**

❖ Pharmacokinetics

- ✓ **Absorption** from **IM** or **SC** injection is **slow**
- ✓ **Elimination**: Mainly via **proteolytic hydrolysis** in **kidney**
- ✓ **Conventional forms** of IFN- α are usually administered **daily** or **3 times a week**
- ✓ **Pegylated forms** of IFN- α conjugated to **polyethylene glycol** can be administered **once a week**

اسامی تجاری موجود در ایران

| نام تجاری | تولید کننده | وارد کننده |
|--|-----------------------------|---------------------------|
| پودر قابل تزریق پگ اینترنون 150 میکروگرم | SCHERING PLOUGH [بلزیک] | بهستان دارو |
| پودر قابل تزریق پگ اینترنون 120 میکروگرم | SCHERING PLOUGH [بلزیک] | بهستان دارو |
| پودر قابل تزریق پگ اینترنون 100 میکروگرم | SCHERING PLOUGH [بلزیک] | بهستان دارو |
| پودر قابل تزریق پگ اینترنون 80 میکروگرم | SCHERING PLOUGH [بلزیک] | بهستان دارو |
| پودر قابل تزریق پگ اینترنون 50 میکروگرم | SCHERING PLOUGH [بلزیک] | بهستان دارو |
| آمپول پیگاسیس 180 میکروگرم/0.5 میلی لیتر | F.HOFFMANN-LA ROCHE [سوئیس] | شرکتهای فوریتی-تک نسخه ای |
| آمپول پی دی فرون 5 میلیون واحد | داروسازی پویش دارو [ایران] | |
| آمپول پی دی فرون 3 میلیون واحد | داروسازی پویش دارو [ایران] | |



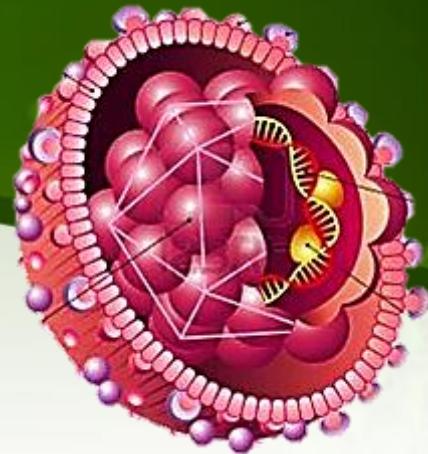
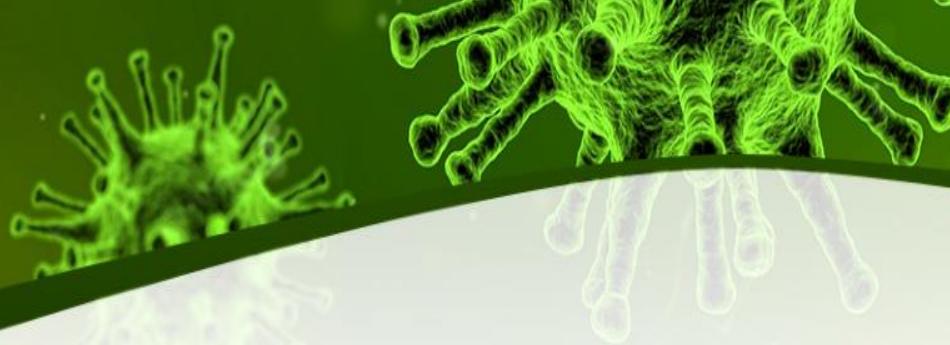
Peg-Intron*

100 micrograms powder and solvent for solution for injection
(Peginterferon alfa-2b)

Sterile Preparation

Schering-Plough





❖ Clinical uses

- ✓ Chronic HBV as an **individual** agent or in **combination** with other drugs (e.g., **lamivudine**)
- ✓ When used in **combinations** with **ribavirin**, the progression of **acute HCV infection to chronic HCV is reduced**
- ✓ **Pegylated IFN- α** together with **ribavirin** is **superior** to standard forms of **IFN- α** **in chronic HCV**

❖ **Toxicity**

- GI irritation, A flu-like syndrome, **Neutropenia**, **Myalgia**, **Alopecia**, **Reversible hearing loss**, **Thyroid dysfunction**, and **Severe depression**
- **Contraindications** include **pregnancy**



اسامی تجاری موجود در ایران

| وارد کننده | تولید کننده | نام تجاری |
|------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| | داروسازی باختن بیوشیمی [ایران] | قرص بایوفوویر 10 میلی گرم |
| | دارو پخش - کارخانه [ایران] | قرص آدفوویر دی.پی 10 میلی گرم |

B. Adefovir Dipivoxil

□ Mechanisms

- ✓ Prodrug of adefovir
- ✓ Inhibits **HBV DNA polymerase** and results in **chain termination**

□ Clinical use

- ✓ Improves liver histology and fibrosis. However, serum HBV DNA reappears after cessation of therapy
- ✓ Adefovir has activity against lamivudine-resistant strains of HBV

□ Toxicity

- ✓ Nephrotoxicity is dose-limiting
- ✓ Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis





□ C. Lamivudine

❖ Chronic HBV infection

- Lamivudine has a **longer intracellular half-life** in **HBV-infected cells** **than in HIV-infected cells** and thus can be used in **lower doses** for hepatitis **than** for HIV infection



□ D. Entecavir

- Inhibits HBV DNA polymerase
- Clinical efficacy is **similar to** that of **lamivudine** and there is **cross-resistance** between the 2 drugs





E. Ribavirin

❖ Mechanisms

- ✓ **Inhibits** the **replication** of a **wide range** of **DNA and RNA viruses**, including **influenza A and B**, **parainfluenza**, **respiratory syncytial virus (RSV)**, **HCV**, and **HIV**

Ribavirin (Cap, Tab, INJ)

❖ Pharmacokinetics

- ✓ Ribavirin is effective **orally** (**avoid antacids**) and is also available in **IV** and **aerosol forms**



❖ Clinical uses

- ✓ **Ribavirin** is used **adjunctively** with **IFN- α** in **chronic HCV infection**
- ✓ **Early IV** administration of ribavirin **decreases** mortality in viral hemorrhagic fevers

❖ Toxicity



- ✓ **Systemic use:** Dose-dependent hemolytic anemia
- ✓ **Aerosol:** Conjunctival and bronchial irritation
- ✓ Human **teratogen:** **Absolutely contraindicated in pregnancy**



❖ Newer Drugs for HBV & HCV

✓ **Tenofovir**, an **antiretroviral** drug:

- Approved for **chronic HBV** infection and is active against **lamivudine- and Entecavir resistant** strains

Sofosbuvir (Tab)



✓ **Sofosbuvir**

- **Inhibits RNA polymerase** in HCV
- **Alone or in combination with interferon or ribavirin and achieves very high cure rates (90–95%)**



❖ Treatment of Hepatitis C Infection

- ✓ **Daclatasvir; a NS5A protein Inhibitor** (plays a role in both viral replication and the **assembly of HCV**)
 - In combination with **sofosbuvir** for treatment of **HCV genotypes 1, 2 & 3**
 - **Well tolerated**
 - **NO dose adjustment for renal or hepatic impairment**
 - **May be taken with or without food**
 - **Daclatasvir/Sofosbuvir** were **headache** and **fatigue**, usually **mild or moderate in severity**

Daclatasvir (Tab)

Daclatasvir + Sofosbuvir (Tab)



➤ Daclatasvir

- Metabolized through **CYP3A metabolism** and should not be given with inducers or inhibitors of this enzyme

➤ Elbasvir, Ledipasvir, Ombitasvir& Velpatasvir are similar

Velpatasvir +Sofosbuvir (Tab)

Ledipasvir +Sofosbuvir (Tab)

❖ A 35-year-old woman who recently tested seropositive for **both HIV and hepatitis B virus** surface antigen is referred for evaluation. She is feeling well overall but reports **a smoking history**. She has **a history of heroin use** and is currently receiving **methadone**. Physical examination reveals normal vital signs and no abnormalities. **WBC count is 5800 cells/mm³** with a normal differential, **Hb is 11.8 g/dL**, **all liver tests are within normal limits**, **CD4 cell count is 278 cells/mm³**, and **viral load (HIV RNA) is 110,000 copies/mL**.

- What other **laboratory tests** should be ordered?
- Which **antiretroviral medications would you begin?**

